ISSN 3063-8711

BAB II
Regulasi Tekanan Darah dan Patofisiologi Hipertensi Primer serta Sekunder

apt. Rahmadani, S. Farm., M. Farm

A. Dinamika Pengaturan Tekanan Darah dan Tantangan Pengendalian Hipertensi

Tekanan darah merupakan salah satu parameter fisiologis utama yang menggambarkan interaksi antara fungsi jantung, pembuluh darah, ginjal, sistem saraf, dan mekanisme hormonal. Pengaturan tekanan darah yang optimal diperlukan untuk mempertahankan perfusi organ, memastikan distribusi oksigen dan nutrisi, serta mendukung fungsi jaringan secara berkelanjutan. Gangguan pada salah satu atau beberapa mekanisme tersebut dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah yang menetap dan berkembang menjadi hipertensi. Kondisi ini memiliki implikasi klinis yang luas karena berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan penyakit ginjal kronis [1,2].

WHO memperkirakan sekitar 1,4 miliar orang dewasa berusia 30–79 tahun mengalami hipertensi pada tahun 2024, yang setara dengan sekitar 33% dari populasi global pada kelompok usia tersebut. Dari jumlah total penderita tersebut, hanya sekitar 320 juta orang (23%) yang tekanan darahnya berada dalam kondisi terkontrol secara adekuat. Di Indonesia, berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI), prevalensi hipertensi pada orang dewasa tercatat berkisar antara 30,8% hingga 34,11% dari total populasi dewasa [1,2]. Data tersebut memperlihatkan bahwa hipertensi bukan hanya persoalan diagnosis semata, melainkan juga tantangan besar dalam deteksi dini, kesinambungan pengobatan, serta pemantauan hasil terapi jangka panjang agar target tekanan darah terkontrol (<140/90 mmHg) dapat tercapai [2].Sekitar dua pertiga penderita tinggal di negara berpendapatan

rendah dan menengah, sementara sebagian besar penderita belum mencapai pengendalian tekanan darah yang optimal [1]. Di Indonesia, profil hipertensi WHO tahun 2025 memperkirakan prevalensi hipertensi pada kelompok usia 30–79 tahun sebesar 43%. Dari sekitar 61,5 juta orang dengan hipertensi, hanya sebagian kecil yang mencapai tekanan darah terkontrol. Data tersebut memperlihatkan bahwa hipertensi bukan hanya persoalan diagnosis, melainkan juga tantangan dalam deteksi dini, kesinambungan pengobatan, dan pemantauan hasil terapi [2].

Perkembangan ilmu kardiovaskular menunjukkan bahwa hipertensi tidak dapat dipahami hanya sebagai peningkatan angka sistolik dan diastolik. Tekanan darah merupakan hasil interaksi dinamis antara curah jantung, resistensi vaskular sistemik, volume intravaskular, aktivitas saraf simpatis, sistem renin–angiotensin–aldosteron, fungsi endotel, serta kemampuan ginjal mengatur keseimbangan natrium dan air. Perubahan pada sistem tersebut dapat berlangsung secara bersamaan, saling memperkuat, dan membentuk lingkaran patofisiologis yang mempertahankan tekanan darah tinggi [3,4]. Pedoman ESC tahun 2024 juga menekankan bahwa risiko kardiovaskular berkaitan dengan tekanan darah secara kontinu, sehingga penilaian klinis perlu mempertimbangkan tingkat tekanan darah, risiko kardiovaskular keseluruhan, serta kondisi penyerta pasien [3].

Permasalahan penting dalam penanganan hipertensi adalah membedakan hipertensi primer dari hipertensi sekunder. Hipertensi primer atau esensial merupakan bentuk hipertensi yang paling umum dan tidak dapat dijelaskan oleh satu penyebab tunggal. Kondisi ini berkembang melalui interaksi faktor genetik, usia, pola konsumsi natrium, berat badan, aktivitas fisik, serta perubahan neurohormonal dan vaskular. Sebaliknya, hipertensi sekunder berhubungan dengan penyebab yang dapat diidentifikasi, seperti penyakit ginjal, gangguan endokrin, apnea tidur obstruktif, kelainan vaskular tertentu, atau penggunaan obat dan zat yang meningkatkan tekanan darah. Pembedaan keduanya penting karena hipertensi sekunder dapat memerlukan pemeriksaan khusus dan penanganan terhadap penyebab yang mendasarinya, di samping pengendalian tekanan darah [3,4].

B. Dasar Hemodinamik dalam Pengaturan Tekanan Darah

Tekanan darah arteri ditentukan terutama oleh interaksi antara curah jantung (cardiac output) dan resistensi vaskular sistemik (systemic vascular resistance). Secara konseptual, hubungan tersebut dapat dinyatakan sebagai:

Tekanan darah arteri ditentukan terutama oleh interaksi antara curah jantung (cardiac output) dan resistensi vaskular sistemik (systemic vascular resistance). Secara konseptual, hubungan hemodinamik ini dapat didekati melalui persamaan dasar berikut:

Tekanan arteri rata-rata (MAP)≈Curah Jantung x Resistensi Vaskular Sistemik

Perlu dicatat bahwa rumus konseptual tersebut merupakan bentuk penyederhanaan yang mengasumsikan tekanan vena sentral bernilai sangat kecil atau mendekati nol sehingga sering diabaikan dalam perhitungan klinis praktis. Namun secara fisiologis yang sesungguhnya, tekanan perfusi arteri sangat dipengaruhi oleh perbedaan tekanan antara tekanan arteri rata-rata dan tekanan vena sentral [3,4].

Curah jantung merupakan volume darah yang dipompa jantung setiap menit dan ditentukan oleh frekuensi denyut jantung serta volume sekuncup. Volume sekuncup dipengaruhi oleh preload, kontraktilitas miokard, dan afterload. Sementara itu, resistensi vaskular sistemik terutama dipengaruhi oleh diameter arteriol, tonus otot polos pembuluh darah, dan sifat mekanis vaskular [3,4].

Tekanan sistolik merupakan tekanan tertinggi dalam arteri selama kontraksi ventrikel, sedangkan tekanan diastolik merupakan tekanan terendah selama fase relaksasi jantung. Tekanan sistolik dipengaruhi oleh volume sekuncup, kecepatan ejeksi ventrikel, dan elastisitas arteri besar. Tekanan diastolik lebih berkaitan dengan resistensi perifer, frekuensi denyut jantung, dan karakteristik elastik arteri. Pada individu lanjut usia, kekakuan arteri besar dapat menyebabkan peningkatan tekanan sistolik dan pelebaran tekanan nadi, bahkan ketika tekanan diastolik relatif tidak meningkat.

Untuk keperluan praktis di klinik, tekanan arteri rata-rata sering diestimasi menggunakan pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik melalui rumus berikut:

Tekanan arteri rata-rata ≈ Tekanan diastolik + ⅓ (Tekanan sistolik − Tekanan diastolik)

Pendekatan ini terutama berlaku pada frekuensi jantung normal dan tidak menggantikan pengukuran langsung. Tekanan arteri rata-rata memberikan gambaran tekanan perfusi sepanjang siklus jantung, sedangkan tekanan sistolik, diastolik, dan tekanan nadi memberikan informasi tambahan mengenai karakteristik hemodinamik.

Dalam keadaan fisiologis, perubahan posisi tubuh, aktivitas fisik, stres, dan asupan makanan dapat menyebabkan fluktuasi tekanan darah. Tubuh mempertahankan perfusi organ melalui respons cepat sistem saraf otonom dan mekanisme jangka panjang yang

melibatkan ginjal serta hormon. Dengan demikian, tekanan darah normal bukan keadaan yang statis, melainkan hasil keseimbangan dinamis antara faktor yang meningkatkan dan menurunkan tekanan vaskular.

C. Integrasi Sistem Saraf, Ginjal, dan Hormon dalam Homeostasis Tekanan Darah

1) Refleks baroreseptor dan sistem saraf otonom

Baroreseptor merupakan reseptor mekanis yang terutama terdapat pada sinus karotis dan arkus aorta. Reseptor ini mendeteksi peregangan dinding arteri akibat perubahan tekanan darah. Informasi sensorik diteruskan ke pusat kardiovaskular di batang otak untuk mengatur aktivitas simpatis dan parasimpatis. Ketika tekanan darah meningkat, peningkatan impuls baroreseptor menekan aktivitas simpatis dan meningkatkan pengaruh parasimpatis, sehingga frekuensi denyut jantung, kontraktilitas, dan tonus vaskular menurun. Sebaliknya, ketika tekanan darah turun, aktivitas simpatis meningkat untuk mempertahankan perfusi organ.

Respons baroreseptor berlangsung cepat dan sangat penting dalam penyesuaian tekanan darah jangka pendek, misalnya ketika seseorang berdiri dari posisi berbaring. Namun, reseptor ini dapat mengalami resetting pada kondisi peningkatan tekanan darah kronis. Oleh sebab itu, refleks baroreseptor tidak selalu cukup untuk mempertahankan tekanan darah tetap normal dalam jangka panjang [4].

Aktivasi sistem saraf simpatis meningkatkan pelepasan norepinefrin pada ujung saraf dan merangsang reseptor adrenergik. Aktivasi reseptor β1 pada jantung meningkatkan frekuensi denyut dan kontraktilitas, sedangkan aktivasi reseptor α1 pada pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi. Di ginjal, stimulasi β1 pada sel jukstaglomerular meningkatkan sekresi renin. Aktivasi simpatis yang berlebihan atau menetap dapat meningkatkan curah jantung, resistensi vaskular, retensi natrium, dan aktivitas sistem hormonal yang mempertahankan hipertensi.

2) Ginjal dan pengaturan volume cairan tubuh

Ginjal berperan penting dalam pengendalian tekanan darah jangka panjang melalui pengaturan ekskresi natrium dan air. Ketika tekanan perfusi ginjal meningkat, ginjal normalnya meningkatkan ekskresi natrium dan air melalui mekanisme pressure natriuresis

dan pressure diuresis. Pengeluaran cairan tersebut membantu menurunkan volume ekstraseluler, aliran balik vena, dan curah jantung. Sebaliknya, ketika ginjal menahan natrium, volume cairan ekstraseluler dapat meningkat dan mendorong kenaikan tekanan darah.

Kemampuan ginjal untuk menyesuaikan ekskresi natrium terhadap perubahan tekanan arteri merupakan bagian mendasar dari homeostasis. Pada sebagian individu dengan hipertensi, hubungan antara tekanan darah dan ekskresi natrium bergeser, sehingga tekanan darah yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai keseimbangan natrium. Gangguan fungsi ginjal, perubahan struktur vaskular ginjal, peningkatan aktivitas saraf simpatis, dan aktivasi sistem hormonal dapat berkontribusi terhadap perubahan tersebut [4].

Konsumsi natrium berlebihan dapat memperberat kenaikan tekanan darah, terutama pada individu yang sensitif terhadap garam, kelompok usia lanjut, dan pasien dengan penyakit ginjal kronis. Respons terhadap natrium tidak sama pada setiap individu karena dipengaruhi faktor genetik, fungsi ginjal, usia, dan keadaan metabolik. Oleh karena itu, hubungan antara asupan garam dan hipertensi perlu dipahami sebagai interaksi antara paparan makanan dan kemampuan fisiologis tubuh mempertahankan keseimbangan cairan.

3) Sistem renin–angiotensin–aldosteron

Sistem renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS) merupakan jalur hormonal utama yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan keseimbangan elektrolit. Pelepasan renin dari sel jukstaglomerular dirangsang oleh penurunan perfusi ginjal, penurunan penghantaran natrium klorida ke makula densa, dan aktivasi saraf simpatis melalui reseptor β1. Renin mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang selanjutnya dikonversi menjadi angiotensin II terutama melalui enzim pengubah angiotensin (angiotensin-converting enzyme, ACE).

Angiotensin II meningkatkan tekanan darah melalui beberapa mekanisme. Pertama, senyawa ini menyebabkan vasokonstriksi sehingga resistensi vaskular meningkat. Kedua, angiotensin II merangsang sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium di nefron distal, yang dapat meningkatkan retensi air dan volume intravaskular. Ketiga, angiotensin II memengaruhi aktivitas simpatis, rasa haus, serta pelepasan hormon antidiuretik. Aktivasi RAAS yang berlebihan dapat berkontribusi

terhadap hipertensi dan kerusakan organ melalui vasokonstriksi, retensi cairan, stres oksidatif, inflamasi, serta perubahan struktur jantung dan pembuluh darah [3,4].

Meskipun RAAS berperan penting dalam hipertensi, aktivitas sistem ini tidak selalu meningkat pada semua penderita. Pada sebagian pasien, terutama dalam konteks retensi natrium atau usia lanjut, mekanisme lain dapat lebih dominan. Perbedaan mekanisme tersebut menjelaskan mengapa respons terhadap obat antihipertensi dapat bervariasi dan mengapa terapi perlu disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.

4) Endotel, fungsi vaskular, dan kekakuan arteri

Endotel merupakan lapisan sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah dan berperan aktif dalam mengatur tonus vaskular, agregasi trombosit, inflamasi, dan respons terhadap aliran darah. Endotel menghasilkan berbagai mediator, termasuk nitrogen monoksida (nitric oxide, NO), prostasiklin, dan endotelin. Nitrogen monoksida mendukung vasodilatasi melalui peningkatan sinyal siklik GMP pada otot polos vaskular, sedangkan endotelin memiliki efek vasokonstriktor yang kuat.

Disfungsi endotel dapat terjadi ketika produksi atau bioavailabilitas NO menurun, sementara stres oksidatif, inflamasi, dan aktivitas vasokonstriktor meningkat. Akibatnya, kemampuan pembuluh darah untuk berdilatasi menurun dan resistensi vaskular dapat meningkat. Dalam jangka panjang, hipertensi juga mendorong remodeling vaskular berupa penebalan dinding arteriol, perubahan matriks ekstraseluler, dan peningkatan kekakuan arteri. Perubahan ini dapat mempertahankan peningkatan tekanan darah sekaligus memperburuk kerusakan organ target [3,4].

5) Interaksi faktor metabolik dan perilaku

Obesitas, resistensi insulin, kurang aktivitas fisik, konsumsi natrium berlebihan, dan gangguan tidur dapat memengaruhi tekanan darah melalui sejumlah jalur yang saling berhubungan. Obesitas, misalnya, dapat meningkatkan aktivitas simpatis, mengubah sinyal adipokin, meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal, dan mengaktifkan RAAS. Resistensi insulin sering berhubungan dengan gangguan fungsi endotel dan perubahan metabolik yang meningkatkan risiko kardiovaskular. Sementara itu, apnea tidur obstruktif dapat menimbulkan hipoksia intermiten, aktivasi simpatis, dan gangguan pola tekanan darah malam hari.

Faktor-faktor tersebut tidak selalu menjadi penyebab tunggal hipertensi, tetapi dapat memperkuat kerentanan yang sudah ada. Interaksi antara predisposisi genetik, perubahan

biologis, dan paparan lingkungan menjadikan hipertensi sebagai kondisi multifaktorial yang membutuhkan pendekatan pencegahan serta pengelolaan secara menyeluruh [3,4].

D. Mekanisme Multifaktorial pada Hipertensi Primer

Hipertensi primer, yang juga disebut hipertensi esensial, merupakan hipertensi tanpa satu penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi sebagai penjelasan tunggal. Kondisi ini mencakup sebagian besar kasus hipertensi pada orang dewasa. Patogenesisnya melibatkan kontribusi genetik, lingkungan, pola makan, regulasi neurohormonal, fungsi ginjal, dan perubahan pembuluh darah. Berbagai mekanisme tersebut dapat memiliki proporsi kontribusi yang berbeda antarindividu [3,4].

1) Predisposisi genetik dan perubahan terkait usia

Faktor genetik memengaruhi sensitivitas terhadap natrium, fungsi ginjal, aktivitas sistem saraf simpatis, dan regulasi hormonal. Riwayat keluarga hipertensi dapat mencerminkan pengaruh variasi genetik maupun lingkungan rumah tangga yang sama. Akan tetapi, keberadaan riwayat keluarga tidak berarti hipertensi pasti terjadi, karena ekspresi risiko juga dipengaruhi pola hidup dan faktor lingkungan.

Pertambahan usia berkaitan dengan penurunan elastisitas arteri besar, peningkatan kekakuan vaskular, dan perubahan fungsi ginjal. Kekakuan arteri meningkatkan kecepatan rambat gelombang nadi dan dapat memperbesar tekanan sistolik. Pada usia lanjut, hipertensi sistolik terisolasi menjadi salah satu pola klinis yang sering ditemukan. Perubahan terkait usia tersebut dapat berinteraksi dengan aterosklerosis, penyakit ginjal, dan faktor metabolik.

2) Aktivasi neurohormonal dan gangguan keseimbangan natrium

Pada sebagian penderita hipertensi primer, peningkatan aktivitas simpatis dan perubahan regulasi RAAS berkontribusi terhadap vasokonstriksi, peningkatan curah jantung, serta retensi natrium. Pada individu lain, retensi natrium dan perubahan kemampuan ekskresi ginjal dapat menjadi mekanisme yang lebih dominan. Perbedaan tersebut memperlihatkan bahwa hipertensi primer tidak memiliki satu pola patofisiologi yang seragam.

Konsumsi natrium yang tinggi dapat memperburuk tekanan darah pada individu yang sensitif terhadap garam. Sebaliknya, pola makan yang kaya buah, sayuran, dan sumber kalium yang sesuai dengan kondisi klinis dapat mendukung pengendalian tekanan darah. Pada pasien dengan penyakit ginjal atau risiko hiperkalemia, peningkatan asupan kalium

perlu dipertimbangkan secara individual dan tidak boleh dilakukan tanpa memperhatikan fungsi ginjal serta obat yang digunakan.

3) Disfungsi endotel dan remodeling vaskular

Peningkatan stres oksidatif, inflamasi tingkat rendah, dan penurunan bioavailabilitas NO dapat menyebabkan disfungsi endotel pada hipertensi primer. Vasodilatasi yang terganggu disertai peningkatan respons vasokonstriktor menyebabkan resistensi vaskular lebih mudah meningkat. Dalam jangka panjang, perubahan struktur arteriol dan peningkatan kekakuan arteri dapat membuat tekanan darah tinggi semakin menetap.

Hubungan antara tekanan darah dan kerusakan vaskular bersifat dua arah. Peningkatan tekanan mekanis dapat merusak endotel dan mendorong remodeling, sedangkan perubahan struktur pembuluh darah memperbesar beban hemodinamik. Lingkaran ini menjelaskan mengapa hipertensi yang berlangsung lama dapat semakin sulit dikendalikan dan mengapa pengobatan dini penting untuk mengurangi risiko komplikasi.

4) Peran obesitas dan gangguan metabolik

Obesitas merupakan faktor risiko penting hipertensi primer melalui mekanisme yang mencakup peningkatan aktivitas simpatis, aktivasi RAAS, gangguan fungsi ginjal, perubahan adipokin, dan peningkatan reabsorpsi natrium. Penumpukan lemak viseral juga sering berkaitan dengan resistensi insulin, dislipidemia, dan inflamasi metabolik. Kombinasi kondisi tersebut meningkatkan risiko hipertensi sekaligus memperbesar risiko diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular.

Dengan demikian, patofisiologi hipertensi primer perlu dipahami sebagai jaringan mekanisme yang saling berinteraksi, bukan sebagai urutan kejadian yang selalu sama pada setiap pasien. Konsep ini memiliki implikasi bagi farmakoterapi karena pemilihan obat, kombinasi obat, dan pemantauan harus mempertimbangkan tingkat tekanan darah, komorbiditas, fungsi ginjal, tolerabilitas, serta respons pasien terhadap terapi.

E. Penyebab dan Mekanisme pada Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah peningkatan tekanan darah yang berkaitan dengan penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi. Kecurigaan terhadap hipertensi sekunder perlu dipertimbangkan apabila hipertensi muncul pada usia yang tidak lazim (misalnya <30 tahun atau onset mendadak pada usia >55 tahun), meningkat secara cepat, sulit dikendalikan (hipertensi resisten), disertai hipokalemia yang tidak dapat dijelaskan, atau terdapat tanda klinis yang mengarah pada kelainan endokrin maupun renal [3,4].

Penting untuk ditegaskan bahwa berbagai temuan klinis tersebut hanya berfungsi sebagai petunjuk yang meningkatkan kecurigaan (high index of suspicion), namun tidak dengan sendirinya dapat menegakkan diagnosis definitif tanpa pemeriksaan penunjang lanjutan [3,4]. Untuk memandu proses evaluasi klinis secara sistematis, kecurigaan terhadap berbagai etiologi hipertensi sekunder dapat diringkas melalui Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Alur Evaluasi Klinis dan Penapisan Hipertensi Sekunder

Penyebab yang Dicurigai	Petunjuk / Manifestasi Klinis	Pemeriksaan Awal (Skrining)	Pemeriksaan Konfirmasi / Rujukan
Penyakit Ginjal Parenkim (CKD)	Penurunan LFG, riwayat penyakit ginjal, edema, proteinuria	Urinalisis, ureum, kreatinin, eGFR, elektrolit, USG ginjal	Pemeriksaan nefrologi lanjutan, biopsi ginjal (atas indikasi)
Hipertensi Renovaskular	Hipertensi resisten, *flash pulmonary edema*, bruit abdominal, perburukan fungsi ginjal mendadak setelah pemberian ACEi/ARB	USG Doppler arteri renalis	CT Angiography (CTA) / MR Angiography (MRA) / Angiografi Arteri Renal
Hiperaldosteronisme Primer	Hipertensi disertai hipokalemia spontan/ringan, hipertensi resisten, insidentaloma adrenal	Rasio Aldosteron-Renin (ARR) plasma	Tes konfirmasi (misal: *saline suppression test*), CT scan adrenal, *adrenal vein sampling* (AVS)
Feokromositoma / Paraganglioma	Hipertensi paroksismal/menetap disertai trias klasik (sakit kepala, palpitasi, banyak berkeringat)	Metanefrin plasma bebas atau metanefrin fraksional urin 24 jam	Pencitraan anatomis (CT/MRI abdomen) dan fungsional (MIBG/PET scan)
Apnea Tidur Obstruktif (OSA)	Mendengkur keras, henti napas saat tidur (*witnessed apnea*), kantuk berlebihan di siang hari, obesitas sentral	Penilaian risiko klinis (skor STOP-Bang)	Polisomnografi (Sleep Study) oleh spesialis terkait
Penyakit Tiroid	Takikardia, tremor, penurunan berat badan (hipertiroid); atau bradikardia, intoleransi dingin, penambahan	Pemeriksaan kadar TSH dan Free T_4 (FT_4)	Evaluasi endokrinologi lebih lanjut sesuai hasil penapisan

	berat badan (hipotiroid)		
Induksi Obat / Zat	Penggunaan rutin NSAID, kortikosteroid, dekongestan, kontrasepsi hormonal, atau zat stimulan tertentu	Anamnesis farmakologis komprehensif (riwayat obat resep, bebas, dan suplemen)	Evaluasi klinis melalui penghentian bertahap atau substitusi obat di bawah pengawasan medis

1) Penyakit ginjal parenkim

Penyakit ginjal kronis dan kelainan parenkim ginjal dapat menyebabkan hipertensi melalui penurunan kemampuan ekskresi natrium, retensi cairan, aktivasi RAAS, peningkatan aktivitas simpatis, serta disfungsi endotel. Peningkatan volume intravaskular dapat menaikkan curah jantung, sedangkan vasokonstriksi dan perubahan vaskular ginjal dapat meningkatkan resistensi perifer. Hubungan ini bersifat dua arah karena hipertensi kronis juga dapat mempercepat kerusakan ginjal.

Evaluasi umumnya mencakup riwayat penyakit ginjal, pengukuran kreatinin dan estimasi laju filtrasi glomerulus, pemeriksaan elektrolit, urinalisis, dan penilaian albuminuria sesuai indikasi. Pemeriksaan pencitraan ginjal dapat dipertimbangkan apabila terdapat petunjuk klinis yang mendukung.

2) Hipertensi renovaskular

Hipertensi renovaskular terjadi ketika berkurangnya perfusi ginjal, misalnya akibat stenosis arteri renalis, merangsang pelepasan renin dan aktivasi RAAS. Angiotensin II kemudian meningkatkan vasokonstriksi sistemik, sedangkan aldosteron mendorong retensi natrium dan air. Kontribusi volume cairan dan aktivitas RAAS dapat berbeda sesuai penyebab, tingkat stenosis, serta keadaan ginjal.

Kecurigaan dapat meningkat pada hipertensi yang memburuk secara mendadak, hipertensi resisten, penurunan fungsi ginjal setelah penggunaan obat yang memengaruhi RAAS pada kondisi tertentu, atau edema paru akut berulang tanpa penjelasan lain. Evaluasi renovaskular dilakukan secara selektif berdasarkan probabilitas klinis dan apakah hasil pemeriksaan akan mengubah penatalaksanaan.

3) Hiperaldosteronisme primer

Hiperaldosteronisme primer merupakan kondisi produksi aldosteron yang tidak sesuai kebutuhan fisiologis, umumnya berkaitan dengan adenoma penghasil aldosteron

atau hiperplasia adrenal bilateral. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium di nefron distal dan meningkatkan ekskresi kalium serta ion hidrogen. Retensi natrium dapat meningkatkan volume intravaskular dan tekanan darah.

Hipokalemia dapat ditemukan, tetapi tidak selalu ada. Karena itu, kadar kalium normal tidak menyingkirkan hiperaldosteronisme primer. Evaluasi dapat melibatkan pemeriksaan aldosteron dan renin, interpretasi rasio aldosteron-renin, serta pemeriksaan konfirmasi atau penentuan subtipe sesuai hasil awal dan pedoman klinis. Hasil harus ditafsirkan dengan mempertimbangkan obat antihipertensi, kadar kalium, asupan natrium, dan kondisi pasien.

Identifikasi hiperaldosteronisme penting karena terapi dapat diarahkan pada mekanisme spesifik, misalnya antagonis reseptor mineralokortikoid atau intervensi bedah pada pasien terpilih dengan penyakit unilateral. Penanganan tersebut berbeda dari pendekatan umum pada hipertensi primer.

4) Gangguan tiroid dan feokromositoma

Hipertiroidisme dapat meningkatkan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas, dan curah jantung, sehingga lebih sering berkaitan dengan peningkatan tekanan sistolik. Sebaliknya, hipotiroidisme dapat meningkatkan resistensi vaskular sistemik dan berkontribusi pada peningkatan tekanan diastolik. Pemeriksaan fungsi tiroid dipertimbangkan apabila gejala, tanda klinis, atau kondisi pasien mendukung dugaan gangguan tiroid.

Feokromositoma dan paraganglioma merupakan tumor yang dapat menghasilkan katekolamin secara berlebihan. Aktivasi reseptor α-adrenergik menyebabkan vasokonstriksi, sedangkan stimulasi β-adrenergik dapat meningkatkan denyut dan kontraktilitas jantung. Pasien dapat mengalami hipertensi menetap atau episodik, disertai sakit kepala, palpitasi, dan berkeringat berlebihan. Namun, gejala tersebut tidak spesifik dan tidak cukup untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan biokimia, seperti metanefrin plasma bebas atau metanefrin fraksional urin, dilakukan berdasarkan indikasi klinis dan harus diikuti evaluasi lebih lanjut jika hasilnya abnormal.

5) Apnea tidur obstruktif

Apnea tidur obstruktif menyebabkan episode berulang penyempitan atau kolaps saluran napas selama tidur. Keadaan ini dapat menimbulkan hipoksia intermiten, perubahan tekanan intratoraks, fragmentasi tidur, dan aktivasi sistem saraf simpatis.

Aktivasi simpatis yang berulang, stres oksidatif, dan disfungsi endotel dapat berkontribusi terhadap hipertensi, termasuk pola tekanan darah malam hari yang tidak menurun secara normal.

Petunjuk klinis meliputi mendengkur keras, henti napas yang disaksikan pasangan tidur, rasa mengantuk pada siang hari, obesitas, dan hipertensi resisten. Pemeriksaan tidur dilakukan berdasarkan penilaian klinis. Penanganan gangguan tidur dapat menjadi bagian penting dari pengelolaan pasien, meskipun besarnya penurunan tekanan darah setelah terapi dapat bervariasi.

6) Farmakologi Umum dan Pertimbangan Klinis Pemilihan Obat Antihipertensi

Pemahaman mengenai kelas obat antihipertensi dan mekanisme kerjanya pada tingkat fisiologis merupakan dasar farmakologi dalam menurunkan beban hemodinamik. Secara umum, agen farmakologis bekerja melalui penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (seperti ACEi, ARB, dan antagonis mineralokortikoid), penurunan tonus simpatis, induksi vasodilatasi langsung, maupun peningkatan ekskresi natrium dan air melalui diuretik [3,4].

Meskipun demikian, uraian farmakologi umum tersebut harus dibedakan secara tegas dari keputusan pemilihan terapi klinis di lapangan. Penentuan pilihan obat tunggal maupun kombinasi tidak boleh semata-mata disandarkan pada dugaan mekanisme patofisiologi yang paling dominan pada seorang pasien. Pendekatan klinis yang rasional menuntut penilaian yang menyeluruh dan terintegrasi dengan pedoman klinis resmi (seperti pedoman ESC terkini), dengan wajib mempertimbangkan berbagai aspek berikut:

1. Indikasi dan Kontraindikasi Spesifik: Setiap kelas obat memiliki profil manfaat dan batasan keamanan mutlak maupun relatif yang harus dicocokkan dengan kondisi klinis pasien [3].
2. Komorbiditas Penyerta: Keberadaan kondisi klinis lain seperti gagal jantung, penyakit ginjal kronis (CKD), diabetes melitus, atau pasca infark miokard sangat menentukan pilihan obat (misalnya keutamaan penggunaan ACEi/ARB pada pasien proteinurik atau gagal jantung) [3,4].
3. Fungsi Ginjal dan Status Elektrolit: Pemantauan parameter seperti laju filtrasi glomerulus estimasi (eGFR) dan kadar serum elektrolit (khususnya kalium) mutlak dilakukan sebelum dan selama penggunaan obat yang memengaruhi RAAS atau diuretik, guna menghindari risiko perburukan fungsi ginjal akut atau hiperkalemia [4].

4. Profil Efek Samping dan Tolerabilitas: Penilaian terhadap potensi efek samping (seperti batuk kering akibat ACEi, hiperkalemia akibat ARB/spironolakton, atau gangguan elektrolit akibat diuretik) harus dievaluasi secara berkala guna menjaga kepatuhan berobat pasien (*adherence*) [3,4].

Oleh karena itu, pemilihan rejimen terapi antihipertensi merupakan proses klinis yang dinamis—memerlukan integrasi antara pemahaman patofisiologi, kepatuhan terhadap pedoman berbasis bukti (evidence-based guidelines), serta evaluasi komprehensif terhadap kondisi individual pasien guna meminimalkan risiko komplikasi organ target [3,4].

F. Perbedaan Klinis dan Pendekatan Diagnostik pada Hipertensi Primer serta Sekunder

Pembedaan hipertensi primer dan sekunder berangkat dari evaluasi klinis yang sistematis. Sebagian besar pasien dewasa dengan hipertensi tidak memerlukan pemeriksaan khusus untuk seluruh kemungkinan penyebab sekunder. Namun, pemeriksaan terarah penting apabila terdapat petunjuk klinis, hipertensi resisten, atau dugaan bahwa identifikasi penyebab akan mengubah terapi.

Aspek	Hipertensi primer	Hipertensi sekunder
Dasar penyebab	Multifaktorial; tidak ada satu penyebab spesifik	Berkaitan dengan kondisi atau paparan tertentu
Mekanisme dominan	Kombinasi faktor genetik, ginjal, neurohormonal, metabolik, dan vaskular	Bergantung pada penyebab, misalnya penyakit ginjal atau gangguan hormonal
Petunjuk klinis	Sering berkembang bertahap dan dapat tanpa gejala	Dapat disertai tanda khusus sesuai penyebab, tetapi tidak selalu
Pemeriksaan	Konfirmasi tekanan darah, penilaian risiko, komorbiditas, dan kerusakan organ	Pemeriksaan dasar ditambah pemeriksaan terarah berdasarkan kecurigaan
Prinsip terapi	Modifikasi gaya hidup dan obat antihipertensi sesuai indikasi	Penanganan penyebab jika memungkinkan, disertai pengendalian tekanan darah

Prosedur Pengukuran Tekanan Darah dan Diagnosis Fenotip Hipertensi

Keakuratan diagnosis dan pemantauan hipertensi sangat bergantung pada keandalan prosedur pengukuran tekanan darah. Berdasarkan standar rujukan internasional

(ESC/ESH Guidelines dan AHA/ACC Guidelines), pengukuran tekanan darah di fasilitas pelayanan kesehatan (klinik) harus mengikuti protokol baku guna meminimalkan artefak atau variabilitas pengukuran.

a. Persiapan Pasien dan Prosedur Pengukuran

Prosedur pengukuran yang valid memerlukan persiapan pasien sebagai berikut:

- Persiapan Pasien: Pasien diinstruksikan untuk tidak mengonsumsi kafein, tidak merokok, dan tidak melakukan aktivitas fisik berat setidaknya 30 menit sebelum pengukuran. Pasien diminta untuk mengosongkan kandung kemih terlebih dahulu.
- Posisi Pengukuran: Pengukuran dilakukan dalam posisi duduk tenang di kursi yang memiliki sandaran punggung, kaki menapak rata di lantai tanpa menyilangkan kaki, serta lengan diletakkan rileks di atas meja setinggi dada/jantung. Pasien diminta untuk beristirahat dalam posisi ini selama minimal 3–5 menit sebelum pengukuran dimulai dan tidak berbicara selama prosedur berlangsung.
- Alat dan Ukuran Manset: Menggunakan sfigmomanometer otomatis klinis yang telah tervalidasi secara medik. Ukuran kantung udara (*bladder*) manset harus melingkupi 75–100% lingkar lengan atas pasien. Penggunaan manset yang terlalu kecil dapat menyebabkan pembacaan tekanan darah *overestimate* (terlalu tinggi), sedangkan manset yang terlalu besar dapat menyebabkan pembacaan *underestimate*.
- Pengulangan Pengukuran: Pengukuran dilakukan sebanyak minimal 2–3 kali dengan interval jeda 1–2 menit. Nilai tekanan darah rata-rata dari dua pengukuran terakhir dicatat sebagai hasil akhir pengukuran. Jika terdapat perbedaan sistolik >10 mmHg antar pengukuran awal, pengukuran tambahan perlu dilakukan.

b. Definisi Fenotip Hipertensi (Jas Putih dan Tersamar)

Variabilitas tekanan darah akibat respons psikogenik terhadap lingkungan medis memerlukan konfirmasi melalui pengukuran di luar klinik (out-of-office blood pressure monitoring), seperti Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) 24 jam atau Home Blood Pressure Monitoring (HBPM). Istilah fenotip hipertensi didefinisikan secara baku sebagai berikut:

- Hipertensi Jas Putih (*White-Coat Hypertension*): Kondisi klinis di mana tekanan darah pasien terukur tinggi/meningkat saat diperiksa di klinik atau oleh tenaga medis ($\ge 140/90$ mmHg), namun konsisten berada dalam rentang normal berdasarkan hasil

pemantauan luar klinik (ABPM 24 jam rata-rata $<130/80$ mmHg atau HBPM $<135/85$ mmHg).

- Hipertensi Tersamar (*Masked Hypertension*): Kondisi klinis di mana tekanan darah pasien terukur normal saat diperiksa di klinik ($<140/90$ mmHg), namun berada dalam rentang tinggi/hipertensi berdasarkan pengukuran rutin di luar klinik (ABPM 24 jam atau HBPM).

Identifikasi kedua fenotip ini secara konsisten sangat penting karena baik hipertensi jas putih maupun hipertensi tersamar membawa risiko kardiovaskular serta penanganan farmakologis yang berbeda dibanding hipertensi persisten konvensional.

7. Implikasi Patofisiologi terhadap Pemilihan Terapi Antihipertensi

Pemahaman terhadap mekanisme hipertensi membantu menjelaskan sasaran kerja obat antihipertensi. Diuretik tiazid atau tiazid-like membantu menurunkan tekanan darah melalui peningkatan ekskresi natrium pada awal terapi dan penurunan resistensi vaskular pada penggunaan jangka panjang. Penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin II (angiotensin receptor blockers, ARB) mengurangi efek RAAS. Antagonis kanal kalsium menurunkan masuknya kalsium ke sel otot polos vaskular sehingga menyebabkan vasodilatasi, sedangkan beta-blocker mengurangi efek katekolamin pada jantung dan, pada obat tertentu, menekan pelepasan renin.

Pilihan obat tidak ditentukan hanya oleh dugaan mekanisme dominan, tetapi juga oleh bukti manfaat klinis, penyakit penyerta, fungsi ginjal, kadar elektrolit, usia, potensi efek samping, interaksi obat, dan preferensi pasien. Pada banyak pasien, kombinasi dua obat dengan mekanisme berbeda diperlukan untuk mencapai pengendalian tekanan darah. Pedoman ESC 2024 merekomendasikan pendekatan terapi berdasarkan tingkat tekanan darah dan risiko kardiovaskular, serta menekankan pentingnya pengukuran di luar fasilitas kesehatan jika memungkinkan [3].

Pada hipertensi sekunder, terapi antihipertensi tetap dapat dibutuhkan, tetapi penanganan penyebab menjadi bagian penting dari strategi klinis. Sebagai contoh, hiperaldosteronisme primer dapat memerlukan antagonis reseptor mineralokortikoid atau tindakan spesifik pada pasien terpilih. Hipertensi yang berhubungan dengan penyakit ginjal memerlukan pengelolaan fungsi ginjal dan faktor risiko terkait. Apabila obat atau zat tertentu berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah, evaluasi kebutuhan dan alternatif penggunaannya perlu dilakukan secara klinis.

Pemantauan terapi meliputi tekanan darah, kepatuhan, efek samping, fungsi ginjal, dan elektrolit sesuai jenis obat serta kondisi pasien. Edukasi mengenai cara penggunaan obat, konsistensi konsumsi, dan pengukuran tekanan darah di rumah dapat membantu mengurangi kesenjangan antara efektivitas obat dalam uji klinis dan hasil yang dicapai dalam praktik sehari-hari.

8. Konsekuensi Hipertensi Kronis terhadap Organ Target

Tekanan darah yang meningkat secara menetap menambah beban mekanis pada jantung dan pembuluh darah. Pada jantung, peningkatan afterload dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri. Jika berlangsung lama, perubahan tersebut dapat disertai fibrosis miokard, gangguan relaksasi, dan peningkatan risiko gagal jantung. Hipertensi juga mempercepat proses aterosklerosis dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.

Pada otak, hipertensi meningkatkan risiko stroke iskemik, perdarahan intraserebral, dan gangguan pembuluh darah kecil yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Pada ginjal, tekanan intraglomerulus dan perubahan vaskular dapat menyebabkan albuminuria, penurunan fungsi filtrasi, dan perkembangan penyakit ginjal kronis. Sebaliknya, kerusakan ginjal dapat memperburuk hipertensi melalui retensi natrium dan gangguan regulasi hormonal.

Retina juga dapat mengalami perubahan vaskular akibat hipertensi, sedangkan penyakit arteri perifer dapat berkembang dalam konteks kerusakan vaskular sistemik. Karena kerusakan organ target dapat berlangsung tanpa gejala yang jelas, pengendalian tekanan darah tidak cukup hanya didasarkan pada keluhan subjektif. Evaluasi risiko kardiovaskular dan pemeriksaan organ target sesuai indikasi merupakan bagian penting dari tata laksana hipertensi [1,3].

9. Arah Pengendalian Hipertensi Berbasis Mekanisme dan Risiko

Pengendalian hipertensi memerlukan kombinasi intervensi individual dan strategi kesehatan masyarakat. Pada tingkat individu, modifikasi gaya hidup mencakup pengurangan asupan natrium, pola makan seimbang, aktivitas fisik teratur, pengelolaan berat badan, pembatasan alkohol, penghentian merokok, dan perbaikan kualitas tidur. Intervensi tersebut mendukung pencegahan hipertensi dan meningkatkan efektivitas terapi farmakologis [1,3].

Pada tingkat pelayanan kesehatan, deteksi dini, penggunaan alat ukur tervalidasi, ketersediaan obat, kesinambungan pemantauan, dan edukasi pasien berperan dalam memperbaiki pengendalian tekanan darah. Laporan WHO tahun 2025 menekankan perlunya memperkuat deteksi, pengobatan, dan pengendalian hipertensi terutama pada pelayanan kesehatan primer [2]. Hal ini relevan bagi Indonesia karena tingginya prevalensi hipertensi disertai kesenjangan antara jumlah penderita, diagnosis, pengobatan, dan pengendalian.

Pendekatan berbasis mekanisme juga menuntut kehati-hatian dalam menginterpretasikan respons terapi. Tekanan darah yang tetap tinggi tidak selalu berarti obat tidak efektif; penyebabnya dapat meliputi ketidakpatuhan, dosis yang belum optimal, teknik pengukuran yang tidak tepat, interaksi obat, konsumsi natrium berlebihan, atau hipertensi sekunder yang belum teridentifikasi. Sebelum menyimpulkan hipertensi resisten, tenaga kesehatan perlu memastikan bahwa tekanan darah benar-benar meningkat, terapi telah diberikan secara memadai, dan faktor yang dapat diperbaiki telah dievaluasi.

Dengan demikian, pengendalian hipertensi yang efektif membutuhkan integrasi ilmu fisiologi, patofisiologi, farmakologi, diagnostik, dan pelayanan kefarmasian. Pengetahuan mekanistik menjadi dasar untuk memilih intervensi yang rasional, sedangkan pemantauan klinis menentukan apakah strategi tersebut memberikan manfaat yang diharapkan.

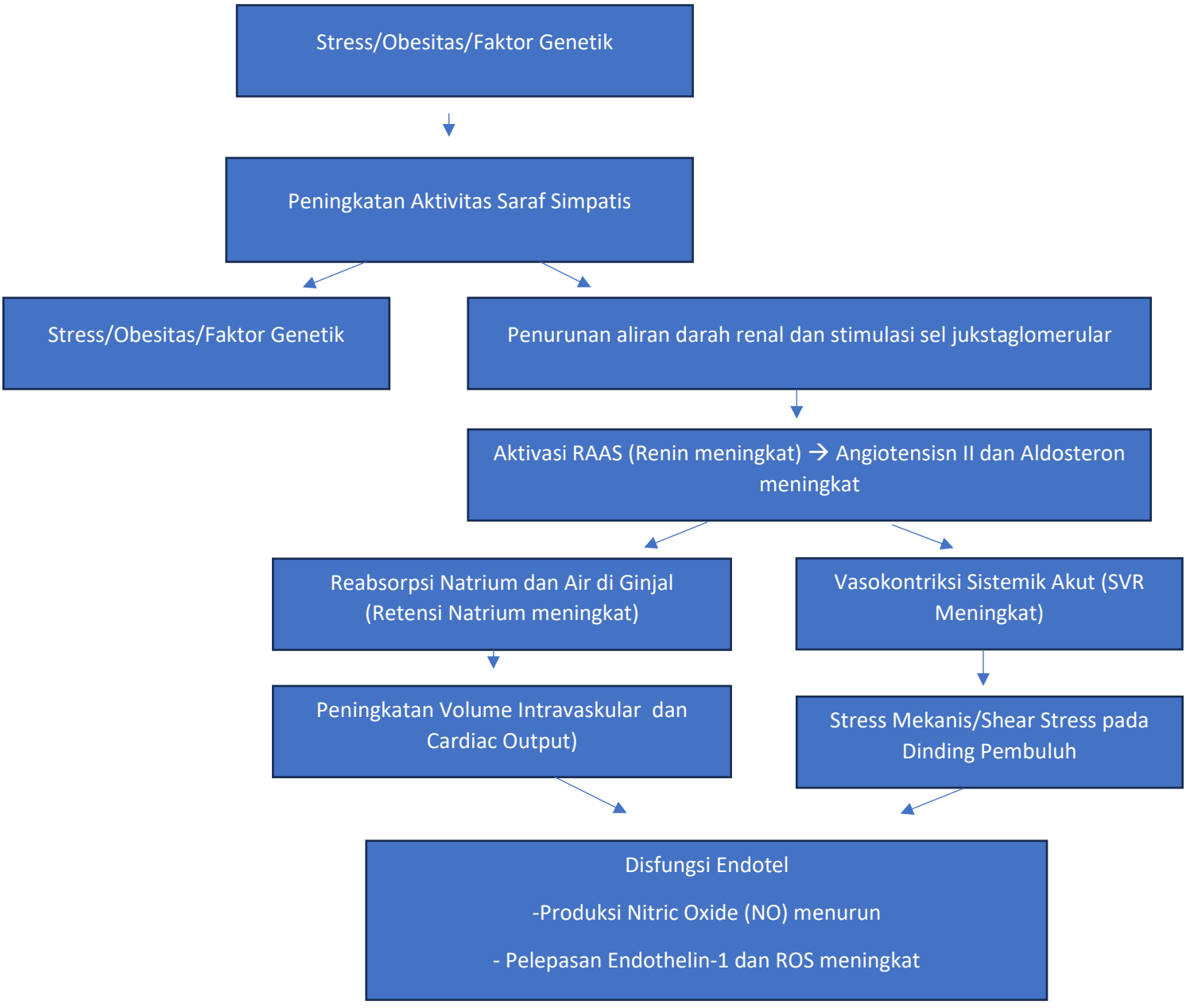
10. Sintesis Mekanisme dan Relevansinya bagi Praktik Klinis

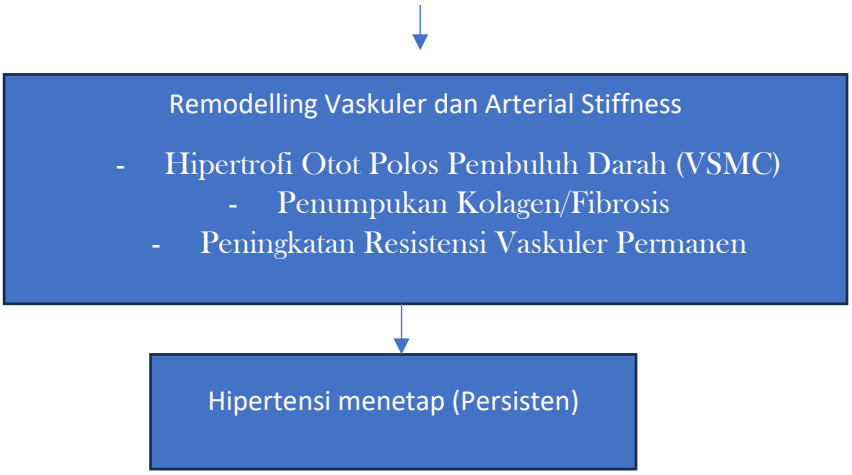
Regulasi tekanan darah merupakan hasil koordinasi antara sistem kardiovaskular, ginjal, saraf otonom, RAAS, endotel, dan faktor metabolik. Hipertensi berkembang ketika keseimbangan sistem tersebut terganggu dan menghasilkan peningkatan curah jantung, resistensi vaskular, volume intravaskular, atau kombinasi di antaranya. Pada hipertensi primer, gangguan tersebut muncul melalui interaksi multifaktorial tanpa satu penyebab tunggal. Pada hipertensi sekunder, mekanisme peningkatan tekanan darah dapat ditelusuri pada penyakit atau paparan tertentu yang memerlukan evaluasi terarah.

Pembedaan kedua kelompok memiliki arti penting dalam praktik klinis. Hipertensi primer umumnya memerlukan pengelolaan risiko jangka panjang melalui perubahan gaya hidup dan farmakoterapi yang sesuai, sedangkan hipertensi sekunder dapat membutuhkan intervensi terhadap penyebab dasarnya. Pada keduanya, pengukuran tekanan darah yang akurat, penilaian risiko kardiovaskular, evaluasi organ target, dan pemantauan terapi merupakan komponen yang saling melengkapi.

Pemahaman patofisiologi juga memperjelas bahwa keberhasilan terapi tidak hanya diukur dari penurunan angka tekanan darah, tetapi juga dari upaya menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan mencegah kerusakan organ. Oleh sebab itu, integrasi antara pengetahuan mekanistik dan pengambilan keputusan klinis merupakan fondasi bagi pengelolaan hipertensi yang rasional, individual, dan berorientasi pada hasil kesehatan jangka panjang.

Untuk memperjelas keterkaitan antar-mekanisme yang selama ini dibahas secara deskriptif, hubungan antara aktivasi sistem saraf simpatis (SNS), retensi natrium, sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), disfungsi endotel, dan remodeling vaskular disintesis dalam Gambar 1 berikut





Penjelasan Bagan Sintesis

1. Aktivasi Sistem Saraf Simpatis (SNS) dan Inisiasi RAAS
    - Peningkatan tonus simpatis akibat stres, obesitas, maupun predisposisi genetik merangsang reseptor β_1 pada jantung (meningkatkan *cardiac output*) dan pada sel jukstaglomerular ginjal.
    - Stimulasi ini memicu pelepasan renin yang mengawali kaskade Sistem Renin–Angiotensin–Aldosteron (RAAS). [3,5]
2. Angiotensin II, Aldosteron, dan Retensi Natrium
    - Angiotensin II bekerja sebagai vasokonstriktor kuat yang secara langsung meningkatkan resistensi vaskular sistemik (*Systemic Vascular Resistance* / SVR).
    - Angiotensin II juga merangsang korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron, yang meningkatkan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus ginjal.
    - Retensi natrium mengakibatkan ekspansi volume intravaskular yang meningkatkan *preload* dan *cardiac output*. [5,6]
3. Disfungsi Endotel akibat Stress Mekanis dan Humoral
    - Kombinasi peningkatan tekanan hemodinamik (*shear stress*) serta paparan kronis Angiotensin II memicu *stres oksidatif* (*Reactive Oxygen Species* / ROS) dan inflamasi vaskular.
    - Kondisi ini menurunkan bioavailabilitas Nitric Oxide (NO) (mediator vasodilatasi) dan meningkatkan pelepasan Endothelin-1 (vasokonstriktor), sehingga timbul disfungsi endotel yang mengganggu kemampuan pembuluh darah untuk berdilatasi. [5,6]
4. Remodeling Vaskular dan Sustained Hypertension

- Paparan tekanan darah tinggi yang berlangsung lama beserta pengaruh hormon pro-fibrotik (Angiotensin II dan Aldosteron) merangsang hipertrofi dan hiperplasia sel otot polos pembuluh darah (*vascular smooth muscle cells*) serta degradasi elastin yang digantikan oleh kolagen.
- Proses remodeling vaskular dan penebalan/kekakuan dinding arteri (*arterial stiffness*) memperlambat/menghilangkan elastisitas pembuluh darah, mempertahankan peningkatan resistensi perifer, dan menciptakan lingkaran setan (*vicious cycle*) yang memicu hipertensi menetap. [3,6]

G. Penutup

Implikasi Patofisiologis dan Prospek Penatalaksanaan Hipertensi ke Depan

Pemahaman yang komprehensif mengenai regulasi tekanan darah—melalui interaksi dinamis antara sistem saraf simpatis, ginjal, sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), serta integritas vaskular—memberikan landasan penting dalam memahami kompleksitas hipertensi primer dan sekunder [3,4]. Berdasarkan mekanisme patofisiologis tersebut, beberapa poin kesimpulan, tantangan, serta prospek penanganan ke depan dapat dirumuskan sebagai berikut:

- Kesimpulan Patofisiologis: Hipertensi bukan sekadar peningkatan angka tekanan darah statis, melainkan manifestasi dari gangguan multifaktorial (baik genetik, metabolik, maupun struktural vaskular) yang membentuk lingkaran patofisiologis yang saling memperkuat
- Tantangan Klinis ke Depan: Tantangan utama dalam penatalaksanaan klinis terletak pada kemampuan mendeteksi dini perbedaan fenotip hipertensi primer serta mengidentifikasi indikasi spesifik hipertensi sekunder (seperti kelainan renovaskular atau endokrin) agar intervensi tidak hanya bersifat simtomatik
- Saran dan Rekomendasi: Pendekatan farmakoterapi dan manajemen klinis ke depan harus berorientasi pada profil patofisiologis masing-masing pasien (seperti pemilihan obat yang menargetkan jalur RAAS, kontrol simpatis, atau perbaikan fungsi endotel), serta perlunya peningkatan ketepatan diagnosis banding guna menekan risiko komplikasi kardiovaskular jangka panjang

Referensi

World Health Organization. Hypertension [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Sep 25. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension

World Health Organization. Indonesia hypertension profile 2025. In: Global report on hypertension 2025: high stakes: turning evidence into action. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240115569

McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.

Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

Loscalzo, J., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Jameson, J. L. (2022). Harrison's Principles of Internal Medicine (21st ed.). McGraw-Hill Education

Griendling, K. K., Camargo, L. L., Rios, F. J., & Alves-Lopes, R. (2021). Oxidative stress and hypertension. Circulation Research, 128(7), 993–1020.