

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana seseorang mengalami peningkatan tekanan darah diatas normal (Ridwan 2002).

The Joint National Community on Prevention, Detection evaluation and treatment of High Blood Preassure dan badan dunia WHO dengan *International Society of Hipertention* membuat definisi hipertensi yaitu seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darah seseorang tekanan sistoliknya 140 mmHg atau lebih atau tekanan diastoliknya 90 mmHg atau lebih atau sedang memakai obat antihipertensi (Ridwan 2002).

Menurut *The sevent Report of Join National Committee on Prevention, Detection, Evalution, and Treatmen of High Blood Pressure* atau dikenal dengan JNC 7, klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, prahipertensi, hipertensi derajat 1 dan derajat 2. Klasifikasi tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7

Klasifikasi Tekanan Darah	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prahipertensi	120-139	80-90
Hipertensiderajat 1	140-159	90-99
Hipertensiderajat 2	≥ 160	≥ 100

2. Kriteria hipertensi

Menurut WHO batas tekanan darah yang masih dianggap normal adalah kurang dari 130/85 mmHg. Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibedakan menjadi dua yakni :

Hipertensi primer atau esensial adalah hipertensi yang tidak/belum diketahui penyebabnya (terdapat pada kurang lebih 90 % dari seluruh hipertensi). Hipertensi primer biasanya timbul pada umur 30 – 50 tahun.

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan/ sebagai akibat dari adanya penyakit lain. Antara lain pada pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid, atau penyakit kelenjar adrenal.

Jika penyebabnya diketahui, maka disebut hipertensi sekunder. Pada sekitar 5-10% penderita hipertensi, penyebabnya adalah penyakit ginjal (Ridwan 2002).

3. Faktor penyebab hipertensi

Beberapa penyebab dari banyaknya kasus hipertensi ini tidak diketahui secara pasti dan cenderung hipertensi tersebut datang secara tiba-tiba tanpa gejala sebelumnya. Berikut ini ada beberapa hal yang menyebabkan hipertensi atau tekanan darah tinggi, antara lain :

Faktor genetik atau keturunan. Faktor keturunan memang selalu memainkan peranan penting dari timbulnya suatu penyakit yang dibawa oleh gen keluarga. Bila salah satu anggota keluarga atau orang tua memiliki tekanan darah

tinggi, maka anak pun memiliki resiko yang sama dan bahkan resiko tersebut lebih besar dibanding yang diturunkan oleh gen orang tua.

Usia. Usia juga mempengaruhi tekanan darah seseorang, semakin bertambahnya usia maka tekanan darah pun akan semakin meningkat. Namun usia yang semakin tua pun tekanan darah dapat dikendalikan dengan tetap menjaga pola asupan makan, rajin berolahraga dan melakukan pemeriksaan rutin tekanan darah.

Garam. Garam mempunyai peluang yang sangat besar dalam meningkatkan tekanan darah secara cepat. Ditambah pada mereka yang sebelumnya memiliki riwayat terhadap penyakit diabetes, hipertensi ringan dan mereka yang berusia diatas 45 tahun.

Kolesterol. Kolesterol yang identik dengan lemak berlebih yang tertimbun pada dinding pembuluh darah. Pembuluh darah yang dipenuhi dengan kolesterol ini akan mengalami penyempitan dan mengakibatkan tekanan darah pun meningkat. Obesitas/ kegemukan. Seseorang yang memiliki berat tubuh berlebih atau kegemukan merupakan peluang besar terserang penyakit hipertensi.

Stress. Stress dapat memicu suatu hormon dalam tubuh yang mengendalikan pikiran seseorang. Jika mengalami stress hal tersebut dapat mengakibatkan tekanan darah semakin tinggi dan meningkat, tak hanya itu mampu mempengaruhi mood atau perasaan seseorang terhadap suatu emosi jiwa.

Rokok. Kandungan nikotin dan zat senyawa kimia yang cukup berbahaya yang terdapat pada rokok juga memberikan peluang besar seseorang menderita hipertensi terutama pada mereka yang termasuk dalam perokok aktif. Tak hanya mengakibatkan hipertensi, zat rokok yang terhirup dan masuk ke dalam tubuh akan meningkatkan resiko pada penyakit diabetes mellitus, serangan jantung dan stroke.

Kafein. Kafein banyak terdapat pada kopi, teh dan minuman bersoda. Kopi dan teh jika dikonsumsi melebihi batasan normal dalam penyajian akan mengakibatkan hipertensi. Sebenarnya kopi memiliki manfaat yang baik bagi tubuh terutama bagi pria dewasa dalam hormon seksualnya, begitu pula dengan teh mengandung antioksidan yang sangat baik dan diperlukan oleh tubuh. Untuk itu batasi asupan minum kopi dan teh maksimal 1 cangkir = 100ml.

Minuman beralkohol. Minuman beralkohol seperti bir, wiski, minuman yang dibuat dari ragi, tuak dan sebagainya. Minuman alkohol ini juga dapat menyebabkan tekanan darah tinggi.

Kurang olahraga. Kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga membuat organ tubuh dan pasokan darah maupun oksigen menjadi tersendat sehingga meningkatkan tekanan darah. Dengan melakukan olahraga teratur sesuai dengan kemampuan dapat menurunkan tekanan darah tinggi (Ridwan 2002).

4. Gejala hipertensi

Pada umumnya gejala hipertensi tidak diketahui dengan pasti. Sebagian besar penderita baru menyadari jika ia telah mengidap penyakit hipertensi setelah terjadi komplikasi pada organ lain seperti ginjal, mata, otak, dan jantung. Gejala hipertensi yang sudah terjadi komplikasi bisa berupa gangguan penglihatan, gangguan saraf, lemah jantung dan gejala lain karena penurunan fungsi ginjal. Lemah jantung yang lebih dikenal gagal jantung biasanya diikuti rasa sesak di dada. Sementara itu gangguan penglihatan sering ditemui pada penderita hipertensi berat.

Adapun gejala-gejalanya yang kadang dirasakan sebelumnya antara lain: pusing, mudah marah, telinga mendengung, sukar tidur, sesak nafas, rasa berat ditengkuh, mudah lelah, mata berkunang-kunang (Karyadi 2002).

5. Gambaran klinis hipertensi

Seseorang dikatakan menderita hipertensi dilihat dari tingginya tekanan darah diastole, yaitu tekanan darah pada saat jantung beristirahat. Sebagian manifestasi klinis timbul setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun, dan berupa: nyeri kepala saat terjaga, kadang-kadang disertai mual dan muntah. Peningkatan aliran darah ginjal dan pembengkakan akibat peningkatan tekanan kapiler. Gejala seperti sakit kepala, epistaksis, pusing, atau migrain, sering ditemukan sebagai gejala klinis hipertensi esensial, walaupun tidak jarang pula berjalan tanpa gejala (Karyadi 2002).

B. Gagal Ginjal Kronis

1. Definisi

Gagal ginjal kronis adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat menahun, berlangsung progresif dan cukup lanjut, hal ini terjadi bila laju filtrasi glomerular kurang dari 60 ml/menit/1,73 m².

Gagal ginjal kronis merupakan gangguan fungsi renal yang progresif dan irreversibel dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga terjadi uremia. (Siregar 2005).

Batasan penyakit ginjal kronik (Siregar2005).

Kerusakan ginjal > 3 bulan, yaitu kelainan struktur atau fungsi ginjal, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus berdasarkan : kelainan patologik dan petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria atau kelainan pada pemeriksaan pencitraan. Laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit/1,73 m² selama > 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, klasifikasi stadium ditentukan oleh nilai laju filtrasi glomerulus, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Klasifikasi tersebut membagi penyakit ginjal kronik dalam lima stadium. Stadium 1 adalah kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal yang masih normal, stadium 2 kerusakan ginjal dengan penurunan fungsi ginjal yang ringan, stadium 3 kerusakan ginjal dengan

penurunan yang sedang fungsi ginjal, stadium 4 kerusakan ginjal dengan penurunan berat fungsi ginjal, dan stadium akhir.

Tabel 2. Laju filtrasi glomerulus (LFG) dan stadium penyakit ginjal kronik

Stadium LFG (mL/menit/1,73 m ²)	Deskripsi
1 Lebih dari 90	Kerusakan minimal pada ginjal, filtrasi masih normal atau sedikit meningkat
2 60-89	Fungsi ginjal sedikit menurun
3 30-59	Penurunan fungsi ginjal yang sedang
4 15-29	Penurunan fungsi ginjal yang berat
5 Kurang dari 15	Gagal ginjal stadium akhir (<i>End Stage Renal Disease</i>)

(Sumber: Peralta *et al.* 2007)

1. Penyebab gagal ginjal kronis

Dari data yang dikumpulkan oleh *Indonesian Renal Registry (IRR)* pada tahun 2007-2008 didapatkan urutan etiologi terbanyak sebagai berikut glomerulonefritis (25%), diabetes melitus (23%), hipertensi (20%) dan ginjal polikistik (10%) (Peralta *et al.* 2007).

a. Glomerulonefritis

Istilah glomerulonefritis digunakan untuk berbagai penyakit ginjal yang etiologinya tidak jelas, akan tetapi secara umum memberikan gambaran histopatologi tertentu pada glomerulus. Berdasarkan sumber terjadinya kelainan, glomerulonefritis dibedakan primer dan sekunder. Glomerulonefritis primer apabila penyakit dasarnya berasal dari ginjal sendiri sedangkan glomerulonefritis sekunder apabila kelainan ginjal terjadi akibat penyakit sistemik lain seperti diabetes melitus, lupus eritematosus sistemik (LES), mieloma multipel, atau amiloidosis (Peralta *et al.* 2007).

Gambaran klinik glomerulonefritis mungkin tanpa keluhan dan ditemukan secara kebetulan dari pemeriksaan urin rutin atau keluhan ringan atau keadaan darurat medik yang harus memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis (Peralta *et al.* 2007).

b. Diabetes melitus

Menurut *American Diabetes Association* (2003) diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.

Gejalanya sangat bervariasi. Diabetes melitus dapat timbul secara perlahan-lahan sehingga pasien tidak menyadari akan adanya perubahan seperti minum yang menjadi lebih banyak, buang air kecil lebih sering ataupun berat badan yang menurun (Peralta *et al.* 2007).

c. Hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, atau bila pasien memakai obat anti hipertensi. Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua golongan yaitu hipertensi esensial atau hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya atau idiopatik, dan hipertensi sekunder atau disebut juga hipertensi renal (Sidabutar 1998).

d. Ginjal polikistik

Kista adalah suatu rongga yang ber dinding epitel dan berisi cairan atau material yang semisolid. Polikistik berarti banyak kista. Pada keadaan ini dapat ditemukan kista-kista yang tersebar di kedua ginjal, baik di korteks maupun di

medula. Selain oleh karena kelainan genetik, kista dapat disebabkan oleh berbagai keadaan atau penyakit. Nama lain yang lebih dahulu dipakai adalah penyakit ginjal polikistik dewasa (*adult polycystic kidney disease*), oleh karena sebagian besar baru bermanifestasi pada usia di atas 30 tahun. Ternyata kelainan ini dapat ditemukan pada fetus, bayi dan anak kecil, sehingga istilah dominan autosomal lebih tepat dipakai daripada istilah penyakit ginjal polikistik dewasa (Peralta *et al.* 2007).

2. Gejala gagal ginjal kronis

Pada tahap awal gagal ginjal kronik, mungkin tidak ditemukan gejala klinis karena ginjal masih bisa beradaptasi dalam menjalankan fungsinya. Pada tahap lanjut, gagal ginjal kronis dapat menyebabkan anemia dengan gejala lemas, letih, lesu dan sesak napas. Terjadi penumpukan cairan tubuh yang lebih banyak lagi sehingga menyebabkan pembengkakan seluruh bagian tubuh. Beberapa pasien memberikan gejala yang disebabkan keadaan uremia (kadar urea dalam darah yang meningkat urea) yakni mual, muntah dan perubahan status mental (ensefalopati), disertai ketidakseimbangan elektrolit. Pemeriksaan USG ginjal dapat membantu dalam mendiagnosis gagal ginjal kronis (Karyadi 2002).

3. Faktor resiko

Faktor risiko gagal ginjal kronik, yaitu pada pasien dengan diabetes melitus, obesitas, perokok, kolesterol tinggi, berumur lebih dari 50 tahun, individu dengan riwayat penyakit diabetes melitus, hipertensi, dan sejarah penyakit ginjal dalam keluarga (National Kidney Foundation 2002).

4. Patofisiologi

Penurunan fungsi ginjal yang progresif tetap berlangsung terus meskipun penyakit primernya telah diatasi atau telah terkontrol. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme adaptasi sekunder yang sangat berperan pada kerusakan yang sedang berlangsung pada penyakit ginjal kronik. Bukti lain yang menguatkan adanya mekanisme tersebut adalah adanya gambaran histologik ginjal yang sama pada penyakit ginjal kronik yang disebabkan oleh penyakit primer apapun. Perubahan dan adaptasi nefron yang tersisa setelah kerusakan ginjal yang awal akan menyebabkan pembentukan jaringan ikat dan kerusakan nefron yang lebih lanjut. Demikian seterusnya keadaan ini berlanjut menyerupai suatu siklus yang berakhir dengan gagal ginjal terminal (Peralta *et al.*2007).

5. Diagnosis

Diagnosa penyakit gagal ginjal kronik sering diperlukan pemeriksaan penunjang baik pemeriksaan laboratorium maupun radiologi. Dari hasil pemeriksaan diagnosis laboratorium menunjukkan antara lain :

a. Urine

- Volume : biasanya kurang dari 400 ml/ 24 jam (oliguria) atau tidak ada urine (anuria, yaitu kurang dari 100 ml)
- Warna : secara abnormal urine keruh mungkin disebabkan oleh pus (nanah), bakteri, lemak, partikel koloid, pospat atau asam urat, sedimen kotor. Warna kecoklatan menunjukkan adanya darah.
- Berat jenis : kurang dari 1.015 (menetap pada satu titik menunjukkan kerusakan ginjal berat)

- Protein: derajat tinggi proteinuria (3+ s/d 4+).

b. Darah

- BUN/ kreatinin : meningkat (10 mg/dl)
- haemoglobin (Hb) : menurun atau anemia, biasanya Hb kurang dari 7 -8 g/dl
- kalium : peningkatan sehubungan dengan retensi sesuai dan gan perpindahan selularatauasi dosis / pengeluaran jaringan.
- natrium : hipernatremia / hiponatremia
- magnesium/ fosfat : meningkat
- kalsium : menurun

c. Radiologi.

Pada pemeriksaan radiologi biasanya yang dilakukan adalah :

- fotopolos abdomen : melihat bentuk, besar ginjal atau pun batu dalam ginjal.
- Ultrasonografi : menilai besar dan bentuk ginjal, tebal korteks, kandung kemih serta prostat.

6. Pencegahan

Upaya pencegahan terhadap penyakit ginjal kronik sebaiknya sudah mulai dilakukan pada stadium dini penyakit ginjal kronik. Berbagai upaya pencegahan yang telah terbukti bermanfaat dalam mencegah penyakit ginjal dan kardiovaskular, yaitu pengobatan hipertensi (makin rendah tekanan darah makin kecil risiko penurunan fungsi ginjal), pengendalian gula darah, lemak darah, anemia, penghentian merokok, peningkatan aktivitas fisik dan pengendalian berat badan (National Kidney Foundation 2002).

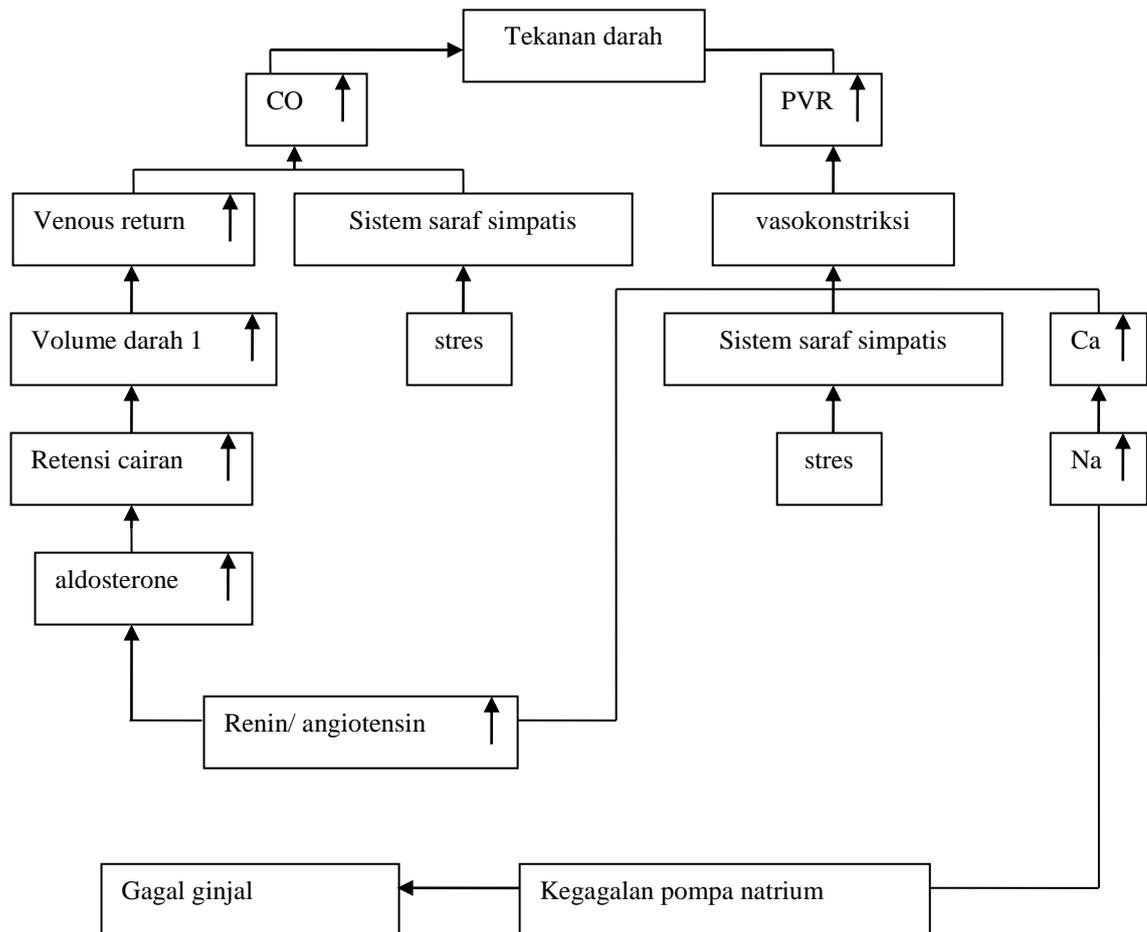
C. Komplikasi Hipertensi Dengan Gagal Ginjal Kronis

Tekanan darah yang terus menerus naik akan dapat merusak sistem pembuluh darah arteri dengan perlahan-lahan, sehingga dapat menyebabkan komplikasi. Berbagai macam komplikasi dapat timbul akibat menderita tekanan darah tinggi dalam jangka waktu yang lama. Komplikasi yang timbul dapat berupa : otak (stroke), jantung (pembesaran otot jantung, gagal jantung untuk memompa darah), ginjal (gagal ginjal), dan mata (gangguan penglihatan sampai dengan kebutaan).

Pada penderita dengan gagal ginjal kronis, hampir selalu disertai dengan hipertensi, sebab hipertensi dan penyakit ginjal kronis merupakan dua hal yang selalu berhubungan erat. Selain itu juga penyakit ginjal telah lama dikenal sebagai penyebab hipertensi sekunder. Hipertensi terjadi pada lebih kurang 80% penderita gagal ginjal terminal. Hipertensi pada penderita gagal ginjal kronis dapat terjadi sebagai efek dari penyakit pembuluh darah yang telah ada sebelumnya atau akibat dari penyakit ginjal itu sendiri. Adanya beberapa penyakit penyerta yang terjadi pada penderita gagal ginjal kronis seperti diabetes dan hipertensi dapat mempercepat buruknya fungsi ginjal penderita (Anonim 2007).

Dengan demikian tekanan darah dipengaruhi berbagai faktor. Pada gambar dibawah menggambarkan berbagai faktor yang dapat menyebabkan perubahan tekanan darah. Diantaranya bisa disebabkan stres, perubahan hormon angiotensin, retensi cairan, ataupun juga disebabkan kegagalan ginjal secara kronik sehingga berpengaruh pada distribusi Na dan Ca. Hipertensi juga dapat terjadi dikarenakan penyakit penyerta seperti obesitas, gagal jantung,

hiperlipidemia, stroke dan lain-lain. Ini disebabkan darah merupakan unsur terpenting yang berperan dalam tubuh.



Ket: CO (Cardiac Output); PVR (Peripheral Vascular Resistent)

Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Peningkatan Tekanan Darah

D. Tinjauan Penggunaan Obat

1. Dasar pengobatan hipertensi dengan gagal ginjal kronis

Hipertensi sebenarnya tidak dapat disembuhkan tapi harus selalu dikontrol atau dikendalikan, karena hipertensi merupakan keadaan dimana pengaturan tekanan darah kurang berfungsi sebagaimana mestinya yang disebabkan oleh beberapa faktor. Mengobati hipertensi memang harus dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan apabila hal ini tidak berhasil maka mulai diberikan obat.

Tujuan dari pengobatan hipertensi pada penyakit GGK adalah : untuk menurunkan tekanan darah, untuk menurunkan resiko terjadinya Cardio Vascular Disease (CVD) pada pasien hipertensi dan untuk memperlambat progresi penyakit ginjal pada pasien dengan atau tanpa hipertensi. Hipertensi terjadi pada sebagian besar pasien GGK dan tekanan darahnya harus diatur sesuai target untuk mencegah kerusakan organ. Target tekanan darah untuk mengurangi risiko CVD pada GGK adalah 130/80 mmHg (Ridwan 2002).

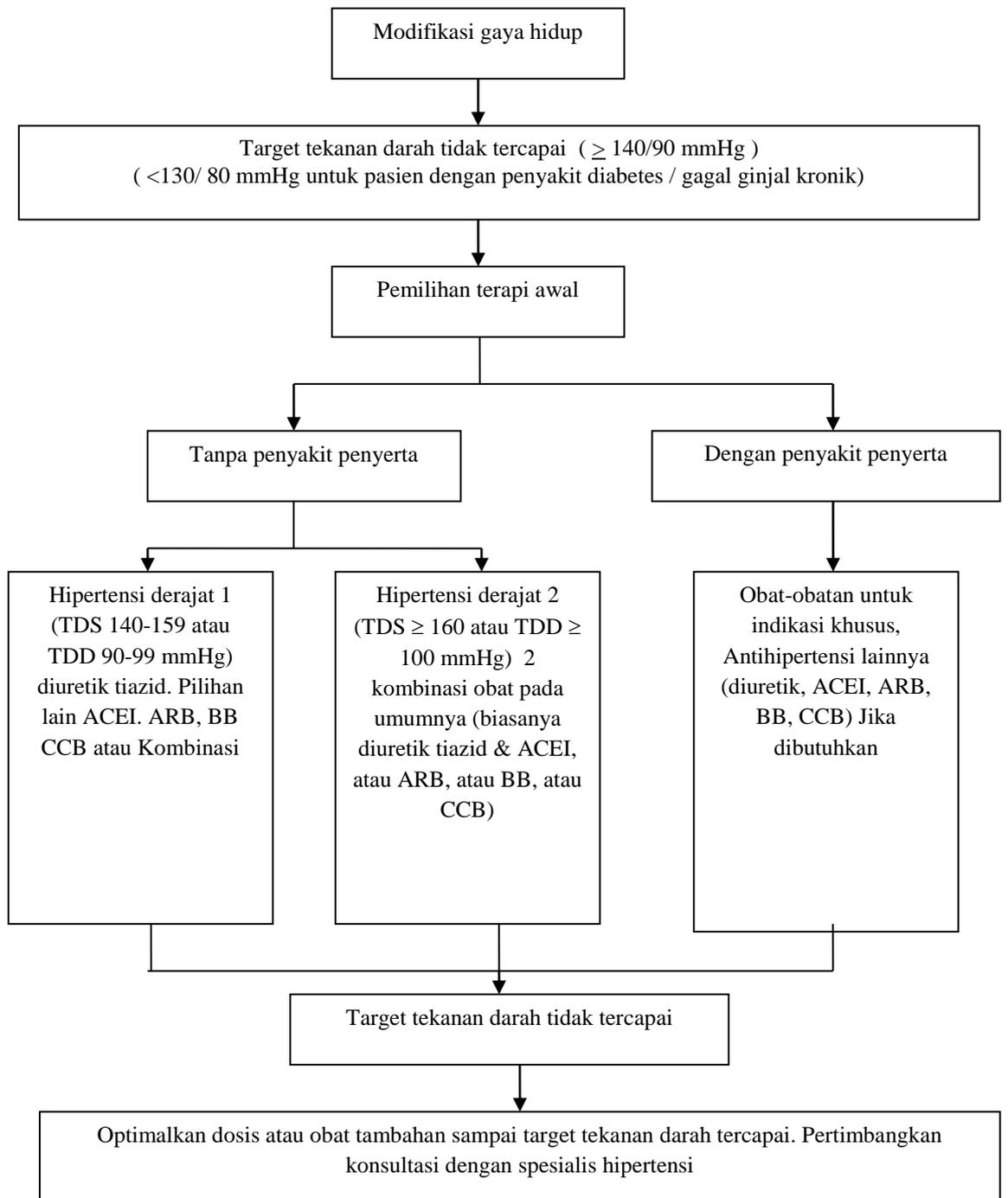
Sebetulnya penyakit gagal ginjal tidak bisa disembuhkan, dalam artian mengembalikan ginjal ke keadaan semula. Yang dimaksud dengan pengobatan gagal ginjal adalah mencegah semakin bertambahnya kerusakan pada ginjal dengan cara mengatasi penyebab gagal ginjalnya. Oleh karena itu, terapi pada gagal ginjal bisa bervariasi tergantung dari penyebabnya. Gagal ginjal kronis tidak dapat disembuhkan. Jadi maksud pengobatan hipertensi pada pasien dengan gagal ginjal kronis adalah menurunkan tekanan darah, memperlambat kerusakan ginjal yang terjadi, mengatasi faktor yang mendasari gagal ginjal kronis (misalnya :

diabetes, hipertensi, dll) mengobati komplikasi dari penyakit, menggantikan fungsi ginjal yang sudah tidak dapat bekerja.

Untuk mencegah terjadinya kerusakan ginjal yang lebih parah dan mengatasi faktor yang memperburuk fungsi ginjal, maka diperlukan kontrol gula darah yang baik pada pasien diabetes melitus, kontrol tekanan darah pada pasien hipertensi (usahakan tekanan darah di bawah 130/80 mmHg), dan pengaturan pola makan yang sesuai dengan kondisi ginjalnya.

Selain terapi dengan antihipertensi pasien gagal ginjal kronis juga mendapat terapi dengan obat lain (polifarmasi) yang memungkinkan adanya interaksi yang dapat menurunkan efektifitas antihipertensi tersebut. Penanganan pasien gagal ginjal kronis perlu mendapat perhatian, baik dari segi aspek farmakokinetik maupun aspek farmakodinamik. Obat-obat yang diekskresikan melalui ginjal akan terakumulasi dengan adanya gangguan fungsi ginjal yang dapat menimbulkan efek toksik yang potensial dan bisa menurunkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang akhirnya dapat memperburuk kondisi ginjal, bila dosisnya tidak disesuaikan.

Penyesuaian dosis di dasarkan pada tingkat keparahan gangguan ginjal. Penyesuaian dosis yang paling sering dilakukan adalah dengan menurunkan dosis atau memperpanjang interval pemberian obat (Aslam 2003).



Gambar 2 .Algoritma Pengobatan Hipertensi (JNC 7 2003)

1.1. Pengobatan secara non farmakologis

a. Hipertensi

Dasar terapi hipertensi secara non farmakologi adalah dengan memodifikasi gaya hidup dan kontrol faktor resiko lain penyebab hipertensi. Pasien hipertensi harus diberi arahan untuk memodifikasi gaya hidup yang dapat menurunkan tekanan darah. Selain untuk menurunkan tekanan darah pada pasien yang telah diketahui menderita hipertensi, modifikasi gaya hidup juga dapat menurunkan perkembangan penyakit hipertensi bagi pasien yang didiagnosis menderita prehipertensi. Modifikasi gaya hidup yang dilakukan untuk menurunkan tekanan darah pasien penderita hipertensi meliputi penurunan berat badan pada individu yang kelebihan berat badan atau obesitas, pengaturan pola makan, pengurangan konsumsi natrium, aktivitas fisik, dan pengurangan konsumsi alkohol (Seeps 2005).

Penurunan berat badan. Kecenderungan hipertensi terjadi dua sampai tiga kali lebih tinggi pada orang dengan kelebihan berat badan dibandingkan dengan orang yang kekurangan berat badan. Lebih dari 60% pasien dengan hipertensi memiliki berat badan yang berlebih (Gunawan L 2001).

Pola diet tipe DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) atau DASH merupakan pola diet yang direkomendasikan oleh National Heart, Lung, and Blood Institute (salah satu bagian dari Departemen Kesehatan Amerika Serikat) bagi para penderita hipertensi karena cukup efektif untuk menurunkan tekanan darah. Pola diet tipe DASH ini adalah dengan cara mengonsumsi diet kaya buah, sayur, dan produk susu rendah lemak serta pengurangan kandungan

lemak total dan lemak jenuh. Mekanisme kerja dari tipe diet ini belum diketahui secara jelas, namun diperkirakan ada hubungan antara diet ini dengan penurunan asupan natrium. Tekanan darah sistolik menurun setelah dua minggu mengikuti diet tipe DASH dan dari pola diet ini dapat dihasilkan penurunan tekanan darah sistolik sekitar 8 – 14 mmHg (Gunawan L 2001).

Pengurangan konsumsi natrium. Peningkatan tekanan darah dapat disebabkan oleh konsumsi natrium berlebih. Adanya ion natrium dan ion klorida dapat meningkatkan reabsorpsi cairan sehingga tekanan darah dapat meningkat.

Aktivitas fisik. Aktivitas fisik yang dilakukan oleh penderita hipertensi dapat menurunkan tekanan darah sistolik 4 hingga 9 mmHg. Aktivitas fisik yang direkomendasikan adalah melakukan aerobik atau jalan cepat minimal 30 menit/hari, dan dilakukan hampir setiap hari dalam satu minggu. Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur dapat menurunkan dan menstabilkan tekanan darah pada pasien hipertensi. Aktivitas fisik ini juga berhubungan dengan proses penurunan bobot badan sehingga bila dilakukan secara bersamaan dengan pola diet maka dapat menurunkan tekanan darah dengan efektif (Gunawan L 2001).

Kurangi konsumsi alkohol. Konsumsi alkohol memiliki kaitan yang erat dengan terjadinya peningkatan tekanan darah. Adanya alkohol di dalam darah diperkirakan akan mempengaruhi suplai oksigen dan nutrisi sehingga jantung harus memompa darah lebih cepat yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Oleh karena itu dengan menurunkan jumlah konsumsi alkohol dapat mencegah terjadinya peningkatan tekanan darah (Gunawan L 2001).

Kurangi merokok. Merokok merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan tekanan darah. Mekanisme peningkatan tekanan darah dari merokok adalah dengan adanya nikotin didalam rokok yang akan menstimulasi pelepasan epinefrin yang akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi yang berakibat tekanan darah menjadi lebih tinggi (Gunawan L 2001).

b. Gagal Ginjal Kronis

Tujuan dari terapi konservatif adalah mencegah memburuknya faal ginjal secara progresif, meringankan keluhan-keluhan akibat akumulasi toksin azotemia, memperbaiki metabolisme secara optimal dan memelihara keseimbangan cairan dan elektrolit (Peralta *et al.* 2007).

Peranan diet. Terapi diet rendah protein (DRP) menguntungkan untuk mencegah atau mengurangi toksin, tetapi untuk jangka lama dapat merugikan terutama gangguan keseimbangan negatif nitrogen.

Kebutuhan jumlah kalori. Kebutuhan jumlah kalori (sumber energi) untuk gagal ginjal kronis harus adekuat dengan tujuan utama, yaitu mempertahankan keseimbangan positif nitrogen, memelihara status nutrisi dan memelihara status gizi.

Kebutuhan cairan. Bila ureum serum > 150 mg% kebutuhan cairan harus adekuat supaya jumlah diuresis mencapai 2 L per hari.

Kebutuhan elektrolit dan mineral. Kebutuhan jumlah mineral dan elektrolit bersifat individual tergantung dari LFG dan penyakit ginjal dasar.

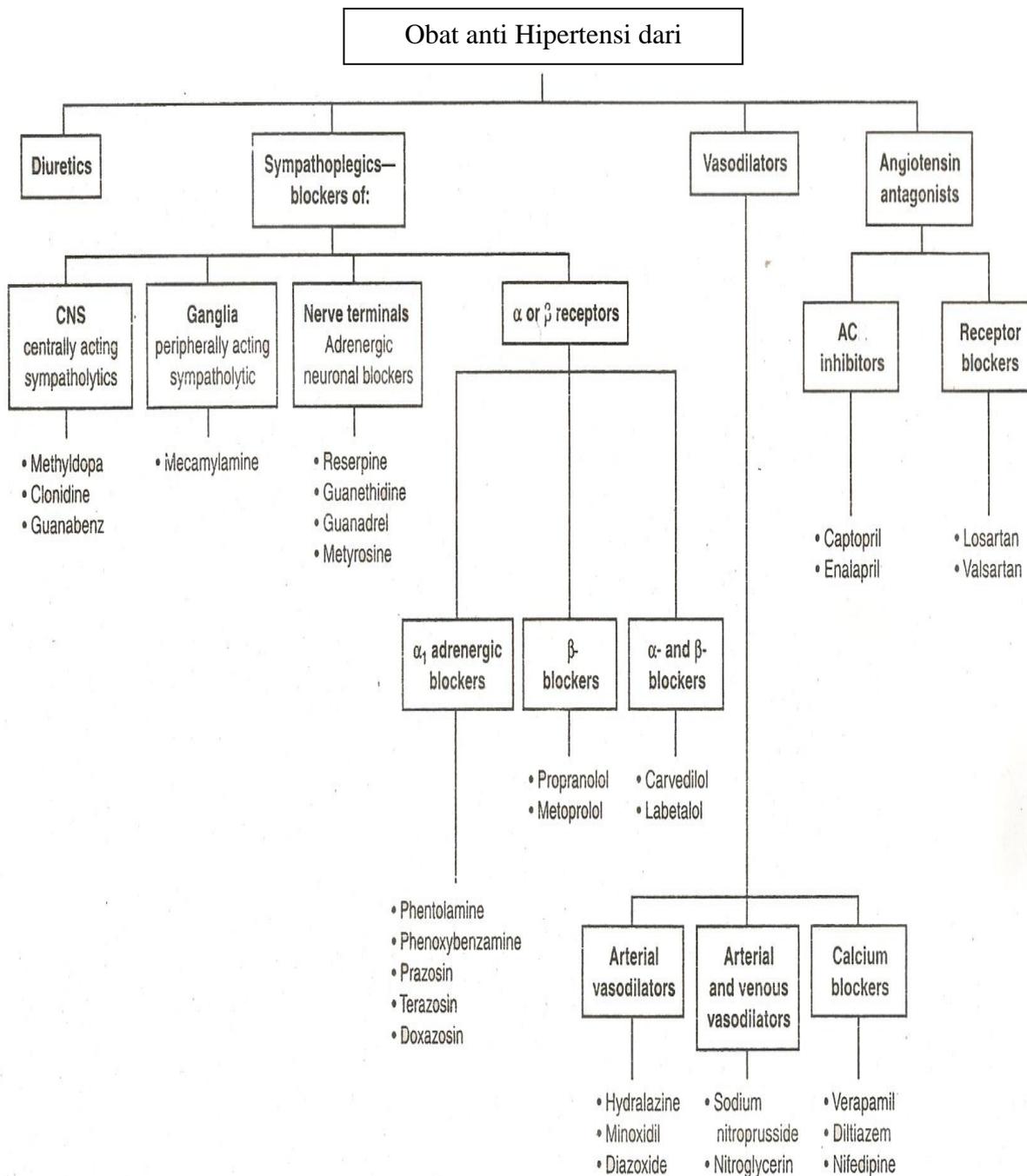
Terapi pengganti ginjal dilakukan pada penyakit ginjal kronik stadium 5, yaitu pada LFG kurang dari 15 ml/menit. Terapi tersebut dapat berupa hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal (Suwitra 2006).

Hemodialisis. Tindakan terapi dialisis tidak boleh terlambat untuk mencegah gejala toksik azotemia, dan malnutrisi. Tetapi terapi dialisis tidak boleh terlalu cepat pada pasien gagal ginjal kronis yang belum tahap akhir akan memperburuk faal ginjal (LFG) (Peralta *et al.* 2007).

Dialisis peritoneal (DP). Akhir-akhir ini sudah populer *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD) di pusat ginjal di luar negeri dan di Indonesia. Indikasi medik CAPD, yaitu pasien anak-anak dan orang tua (umur lebih dari 65 tahun), pasien-pasien yang telah menderita penyakit sistem kardiovaskular, pasien-pasien yang cenderung akan mengalami perdarahan bila dilakukan hemodialisis, pasien dengan stroke, pasien GGT (gagal ginjal terminal) dengan residual urin masih cukup, dan pasien nefropati diabetik (Peralta *et al.* 2007).

Transplantasi ginjal. Transplantasi ginjal merupakan terapi pengganti ginjal (anatomi dan faal). Pertimbangan program transplantasi ginjal, yaitu: cangkok ginjal (*kidney transplant*) dapat mengambil alih seluruh (100%) faal ginjal, sedangkan hemodialisis hanya mengambil alih 70-80% faal ginjal alamiah, kualitas hidup normal kembali, masa hidup (*survival rate*) lebih lama, komplikasi (biasanya dapat diantisipasi) terutama berhubungan dengan obat imunosupresif untuk mencegah reaksi penolakan dan biaya lebih murah dan dapat dibatasi.

1.1. Pengobatan secara farmakologis



Modified from Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review*, 6th ed, p 99. Originally published by Appleton & Lange. © 2002 by the McGraw-Hill Companies, Inc.

Gambar 3. Klasifikasi Obat Antihipertensi(Katzung BG 2002)

Pengobatan secara farmakologis

Terapi farmakologis menggunakan obat-obatan. Pemilihan obat harus berdasarkan manfaat, keamanan, kenyamanan pasien dan biaya (Saseen 2005).

a. Golongan Diuretik

Diuretik, terutama golongan thiazid, adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi. Bila terapi kombinasi diperlukan untuk mengontrol tekanan darah, diuretik salah satu obat yang direkomendasikan. Empat subkelas diuretik digunakan untuk mengobati hipertensi : thiazid, loop, agen penahan kalium, dan antagonis aldosteron (Saseen 2005).

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Selain mekanisme tersebut, beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensi. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstitial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium (Saseen 2005).

Efek samping golongan diuretik adalah meningkatkan jumlah air seni, dan mengakibatkan terjadinya kekurangan kalium dalam tubuh. Diuretik tidak dianjurkan penggunaannya pada orang tua, karena memiliki banyak efek samping negatif, misalnya mengakibatkan tubuh menjadi lemas, mual, pusing ketika berdiri, kekurangan natrium.

b. ACE-Inhibitor (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*).

ACEI merupakan obat lini pertama untuk hipertensi. ACEI bekerja dengan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin

II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron. ACEI juga memblokir degradasi bradikinin dan merangsang sintesa zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E₂ dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEI, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI. ACEI secara efektif mencegah dan meregresi hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi perangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial. Contoh obat-obatan ACEI : benazepril, captopril, lisinopril, perindopril, ramipril, randolapril, quinapril (Junaidi 2010).

c. ARB (*Angiotensin-II-Receptor Blocker*)

Angiotensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim : RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System) yang melibatkan ACE, dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymase. ACEI hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini, ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. Efek samping penggunaan ARB adalah pusing, hidung tersumbat, sakit pada kaki dan punggung, diare serta sulit tidur. Namun efek-efek tersebut jarang terjadi. Contoh obat ARB adalah candesartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan dan valsartan (Saseen 2005).

d. Penghambat adrenergik

Golongan obat ini terdiri dari alfa-blocker, beta-blocker, dan alfa-beta-blocker.

Beta blocker merupakan penghambat adrenergik yang paling sering digunakan dan yang efektif bila diberikan kepada penderita usia muda, penderita yang pernah mengalami serangan jantung, penderita dengan denyut jantung yang cepat atau tidak teratur (aritmia), penderita yang juga mengidap penyakit angina pectoris (nyeri dada) serta migren. Beta-blocker sebaiknya tidak diberikan pada penderita asma, lemah jantung, dan diabetes. Efek samping beta-blocker yang sering terjadi adalah menurunkan kemampuan melakukan aktivitas fisik berat, mudah lelah, keringat dingin pada telapak tangan, sulit tidur (insomnia), cemas, peningkatan denyut jantung, impotensi, hipoglikemia, serta meningkatkan lemak. Contoh obat beta-blocker adalah acebutolol, atenolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, dan timolol.

Alfa-blocker selain menurunkan tekanan darah juga menurunkan lemak, tetapi tidak mempengaruhi gula darah, sehingga cenderung menimbulkan hipotensi pada pasien DM (diabetes melitus). Namun demikian alfa-blocker tetap menjadi pilihan pada penderita hipertensi dengan DM (Junaidi 2010).

e. Antagonis kalsium

Cara kerja antagonis kalsium adalah dengan melebarkan pembuluh darah melalui mekanisme yang sangat berbeda dari golongan lainnya, yaitu dengan menghambat jalur kalsium pada sel otot polos dinding pembuluh darah arteri. Obat ini sangat efektif jika diberikan pada orang tua, penderita hipertensi dengan penyakit jantung angina pectoris, penderita yang denyut jantungnya cepat, dan penderita yang mengidap migrain. Efek samping antagonis kalsium yang dapat timbul adalah sakit kepala, denyut jantung cepat, kemerahan pada kulit, bengkak

pada kaki, pembengkakan gusi dan sembelit. Ketika mulai mengonsumsi obat ini, gula darah akan sedikit meningkat. Contoh antagonis kalsium adalah amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin dan verapamil (Junaidi 2010).

Tabel 3. Pilihan Obat pada Indikasi Khusus

Indikasi khusus	Diuretik	β Blocker	ACEI	ARB	CCB	Anti aldosteron
Gagal jantung	+	+	+	+		+
Pasca infark miokard		+	+			+
Risiko tinggi PJK	+	+	+		+	
Diabetes melitus	+	+	+	+	+	
Penyakit ginjal kronik			+	+		
Cegah stroke berulang	+		+			

(Sumber : JNC 7 2003)

E. Metode ATC/ DDD

1. Sejarah sistem ATC/DDD

Penelitian penggunaan obat semakin meningkat sejak kelahiran metode ATC/DDD tahun 1960. Dengan modifikasi dan pengembangan system klasifikasi *The European Pharmaceutical Market Research Association* (EphMRA), para peneliti norwegia mengembangkan sistem yang dikenal sebagai sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Sistem klasifikasi dan unit pengukuran perlu dilakukan untuk mengukur penggunaan obat. Untuk memperbaiki unit pengukuran tradisional, telah dikembangkan suatu teknik unit pengukuran yang di

sebut *Defined Daily Dose* (DDD) untuk digunakan dalam studi penggunaan obat (WHO 2011).

ATC/DDD sebagai suatu standar internasional untuk studi penggunaan obat yang pusatnya di Genewa di samping kantor regional WHO Eropa di Copenhagen. Hal ini penting menyeragamkan studi penggunaan obat internasional dan untuk merealisasikan dalam mencapai akses universal kebutuhan obat dan penggunaan obat yang rasional di Negara-negara berkembang. Akses informasi standard dan validasi pada penggunaan obat, identifikasi masalah, edukasi, atau intervensi lain dan memonitor *outcome* dari intervensi (WHO 2011).

The Nordiccouncil on Medicines (NLN) mempublikasikan *Nordic Statistic on Medicines* menggunakan metodologi ATC/DDD untuk pertama kalinya pada tahun 1976. Sejak saat itu ketertarikan pada sistem ini untuk penelitian penggunaan obat semakin meningkat. *The Nordic Council on Medicines* (NLN) didirikan pada tahun 1975, digabung dengan Norwegia untuk mengembangkan sistem ATC/DDD (Anonim 2012).

Symposium di Oslo pada tahun 1969 "*The consumption of drugs*" menyetujui bahwa diperlukan suatu sistem klasifikasi yang dapat diterima secara internasional untuk studi penggunaan obat. Symposium yang sama didirikanlah *The Drug Utilization Research Group* (DURG) dengan tugas mengembangkan metode, yang dapat diaplikasikan secara international untuk penelitian penggunaan obat (WHO 2003).

Sehubungan dengan ini, dan untuk membuat agar metode ini di gunakan lebih luas, di perlukan sebuah badan pusat yang bertanggung jawab untuk

mengkoordinasi penggunaan metodologi ini. *The WHO collaborating for drug Statistics Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982. Pusatnya sekarang di *Norwegian Institute of Public Health* Pada tahun 1981, kantor regional WHO Eropa merekomendasikan system ATC/DDD untuk studi penggunaan obat internasional (WHO 2011).

2. Tujuan sistem *Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose*.

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah presentasi dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain (Anonim 2012).

3. Sistem Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*

Pertama kali di publikasikan tahun 1976, sistem klasifikasi ATC digunakan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini di kontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* dan obat dibagi menjadi kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem dimana obat tersebut bereaksi dan atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Menurut (WHO 2011) obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda, yaitu :

3.1. Level pertama. Level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh : “C” untuk *Cardiovascular System*.

A. Saluran pencernaan dan metabolisme

B. Darah dan darah organ

- C. Sistem kardiovaskular
- D. Dermatologi
- G. Genitourinari sistem dan hormon seks
- H. Persiapan hormon sistemik
- J. Anti infeksi untuk sistemik
- L. Antineoplastik dan immunodelating
- M. Musculoskeletal sistem
- N. Susunan syaraf
- P. Antiparasit produk, insektisida dan penolak
- R. Sistem pernapasan
- S. Organ sensorik
- V. Dan sebagainya

3.2. Level 2, kelompok utama farmakologi dan terdiri dari dua digit.

3.3. Level 3, subgrup farmakologi dan terdiri dari satu huruf.

3.4. Level 4, subgrup kimia dan terdiri dari satu huruf.

3.5. Level 5, subgrup zat kimia dan terdiri dari dua digit. Berdasarkan WHO *guidelines* untuk antihipertensi digolongkan berdasarkan kerja obat antihipertensi tersebut (WHO 2012).

Menurut Anonim (2012) prinsip umum klasifikasi antara lain: penggunaan terapi utama, satu kode untuk setiap sediaan, satu zat dapat mempunyai kode ATC lebih dari satu bila mempunyai kekuatan lebih dari satu, untuk terapi yang berbeda.

4. *Defined Daily Dose (DDD).*

4.1. Definisi

Defined Daily Dose merupakan suatu unit yang didasarkan pada asumsi dosis pemeliharaan rata-rata per hari untuk suatu obat yang digunakan sebagai indikasi utama pada orang dewasa. Merupakan unit pengukuran yang diciptakan untuk digunakan bersama-sama dengan klasifikasi sistem ATC dari WHO (WHO 2012). Sebagai contoh, antagonis kanal kalsium verapamil yang diindikasikan untuk angina (range dosis 240-360 mg per hari), hipertensi (range dosis 120-360 mg per hari), dan super ventricular aritmia (range dosis 120-360 mg per hari).

Defined Daily Dose untuk verapamil adalah 240mg per hari dan berdasarkan pada indikasi hipertensi ringan sampai sedang. *Defined Daily Dose* hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai ATC (Anonim2012).

Menurut (Anonim2012) jumlah unit DDD direkomendasikan pada pengobatan dalam satuan milligram untuk padat oral seperti tablet dan kapsul atau milliliter untuk sediaan cair oral dan sediaan injeksi. Perubahan data penggunaan dapat diperoleh dari data inventaris farmasi atau data statistik penjualan yang akan menunjukkan nilai DDD kasaran untuk mengidentifikasi seberapa potensial terapi harian dari pengobatan yang diperoleh, terdistribusi atau yang dikonsumsi. Penggunaan obat dapat dibandingkan dengan menggunakan unit sebagai jumlah DDD per 1000 populasi per hari, untuk total penggunaan pasien rawat jalan, jumlah DDD per 100 hari rawat inap untuk total penggunaan di rumah sakit.

Defined Daily Dose merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga dan bentuk sediaan untuk mengakses trend penggunaan

obat untuk mengajukan perbandingan antar kelompok populasi. Data penggunaan obat dipresentasikan pada DDD hanya memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran penggunaan yang pasti (Anonim 2012).

Penggunaan obat dapat dibandingkan setiap waktu untuk memonitor tujuan dan untuk menjamin dari adanya intervensi komite terapi medik dalam mengontrol penggunaan obat. Penggunaan dalam area geografi yang berbeda dapat juga dibandingkan dengan metode ini. Unit DDD dapat digunakan untuk membandingkan penggunaan obat yang berbeda dalam satu kelompok terapi yang sama, dimana mempunyai kesamaan efikasi akan tetapi berbeda dalam dosis kebutuhan, atau pengobatan dalam terapi yang berbeda (Anonim 2012).

4.2. Prinsip penetapan *Defined Daily Dose* (DDD)

Menurut Anonim 2012, prinsip-prinsip dalam penetapan DDD antara lain:

- a) Dosis rata-rata orang dewasa yang digunakan untuk indikasi utama yang direfleksikan dengan kode ATC. Ketika direkomendasikan dosis ke berat badan seseorang dewasa dianggap 70 kg.
- b) Dosis pemeliharaan. Beberapa obat digunakan dalam dosis yang berbeda tetapi tidak direfleksikan dalam DDD.
- c) Dosis yang biasa digunakan.
- d) *Defined Daily Dose* biasanya diadakan berdasarkan pernyataan isi (kekuatan) produk, variasi dalam bentuk garam biasanya tidak memberikan perbedaan DDD, kecuali digambarkan pada *guidelines* untuk kelompok ATC yang berbeda.

Menurut WHO (2012), metode perhitungan DDD dilakukan dengan cara:

- a) Dapat kan data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial, dan kekuatan.
Sesuaikan data ATC
- b) Hitung total kuantitas yang dikonsumsi
- c) Unit x kekuatan
- d) Bagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan
- e) Bagi kuantitas total (DDD) dengan jumlah pasien

DDD dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

4.3. Perhitungan *Defined Daily Dose*.

Pola penggunaan obat bisa digambarkan sebagai berikut (Anonim 2012).

DDD per 100 hari rawat. DDD per 100 hari rawat merupakan gambaran yang disesuaikan dengan tingkat hunian di rumah sakit, digunakan untuk pasien rawat inap. Rumus DDD/100 hari rawat dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.

$$\frac{\text{Total DDD dalam 1 tahun}}{\text{total hari rawat 1 tahun}} \times 100$$

Gambar 1. Rumus DDD per 100 hari rawat.

5. Keuntungan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*.

Keuntungan dari metode ATC/DDD pertamaunit yang tidak dipengaruhi perubahan harga dan mata uang serta bentuk sediaan dan yang kedua mudah diperbandingkan institusi, nasional, regional, internasional (Anonim 2012).

6. Keterbatasan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*.

Keterbatasan dari metode ATC/DDD antara lain tidak menggambarkan penggunaan yang sebenarnya, belum lengkap dengan semua obat (topikal, vaksin, anastesi lokal atau umum, media kontras, ekstrak allergen), belum bisa diterapkan pada pasien pediatrik, obat dengan lebih dari satu ATC/DDD dan perubahan dosis (Anonim 2012).

7. Faktor kritis untuk keberhasilan aplikasi ATC/DDD.

Faktor kritis untuk keberhasilan aplikasi ATC/DDD yaitu mengetahui jelas prinsip-prinsip ATC/DDD, perhatikan perubahan-perubahan, koleksi data yang akurat, dan pertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (Anonim 2012).

Tabel 4. Klasifikasi Sistem kardiovaskular (C)

Level 2		Level 3	
Kode ATC	Keterangan	Kode ATC	Keterangan
C02	Antihypertensives	C 02 A	Antiadrenergic agents, centrally acting
		C 02B	Antiadrenergic agents, ganglion-blocking
		C 02C	Antiadrenergic agents, peripherally acting
		C 02D	Arteriolar smooth muscle, agents acting on
		C 02K	Other antihypertensives
		C 02L	Antihypertensives and diuretics in combination
		C 02N	Combinations of antihypertensives
C 03	Diuretics	C03 A	Low-ceiling diuretics, thiazides
		C03 B	Low-ceiling diuretics, excl. thiazides
		C03 C	High-ceiling diuretics
		C03 D	Pottasium-sparing agents
		C03 E	Diuretics and Pottasium-sparing agents in combination

		C03 X	Other diuretics
C 07	Beta blocking agent	C 05 A	Beta blocking agent
		C 05 B	Beta blocking agent and thiazides
		C 05 C	Beta blocking agent and other diuretics
		C 05 D	Beta blocking agent, thiazides and other diuretics
		C 05 E	Beta blocking agent and vasodilators
		C 05 F	Beta blocking agent and antihypertensives
C 08	Calcium Channel Blockers	C 08 A	Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects
		C 08B	Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects
		C 08C	Non-selective calcium channel blockers
		C 08D	Calcium channel blockers and diuretics
C 09	Agents Acting on Renin-Angiotensin System	C 09 A	ACE inhibitor, plain
		C 07 B	ACE inhibitor, combinations
		C 07C	Angiotensin II antagonists, plain
		C 07 D	Angiotensin II antagonists, combinations
		C 07 X	Other agent acting on the renin-angiotensin system

F. Drug Utilization 90%

Tujuan utama dari *Drug Utilization*(DU) adalah untuk memfasilitasi penggunaan obat yang rasional dalam suatu populasi. Untuk setiap pasien, penggunaan obat yang rasional menggambarkan bahwa obat tersebut diberikan pada dosis yang optimal, informasi yang benar dan dengan harga yang terjangkau penelitian *Drug Utilization* (DU) atau penggunaan obat didefinisikan oleh WHO pada tahun 1977 sebagai pemasaran, distribusi, peresepan dan penggunaan obat

pada masyarakat dengan perhatian khusus meliputi hasil akhir dari konsekuensi pengobatan, sosial, dan ekonomi.

Penelitian DU dapat memberikan wawasan dalam aspek penggunaan dan persepan obat meliputi (WHO 2003):

1. Pola penggunaan obat. Studi ini meliputi tingkat dan profil penggunaan obat, kecenderungan penggunaan obat dan biaya dari waktu ke waktu.
2. Kualitas penggunaan obat. Kualitas penggunaan obat dengan membandingkan terhadap Daftar Obat Esensial Nasional atau Formularium Rumah Sakit. Indeks kualitas meliputi pemilihan obat (kepatuhan terhadap terapi yang direkomendasikan) harga obat (kepatuhan terhadap rekomendasi biaya), dosis obat (dengan mempertimbangkan variasi individu dan usia), kesadaran terhadap interaksi dan efek samping, serta proporsi pasien yang sadar dan tidak sadar akan biaya dan keuntungan dari terapi.
3. Faktor penentu penggunaan obat. Faktor-faktor penentu penggunaan obat meliputi karakteristik pengguna (parameter sosiodemografik, sikap terhadap obat), karakteristik penulis resep (spesialisasi, pendidikan, dan faktor lain yang mempengaruhi keputusan terapi), serta karakteristik obat (sifat terapeutik, kekuatan).
4. Luaran penggunaan obat. Luaran penggunaan obat merupakan luaran kesehatan (seperti kesembuhan dan efek samping) serta konsekuensi ekonomi.

Drug Utilization (DU) dapat diterapkan sebagai indikator kualitas pola penggunaan obat, contohnya adalah apa yang disebut dengan DU90%. *Drug Utilization* 90% (DU 90%) menggambarkan jumlah obat yang penggunaannya

mencapai 90% dari total obat yang diresepkan dan kepatuhan terhadap pedoman persepsan di tingkat lokal atau nasional. Indikator ini umumnya dapat diterapkan pada tingkat yang berbeda (misalnya resep individu, kelompok resep, rumah sakit, daerah atau negara) untuk mendapatkan perkiraan kasar dari kualitas resep (WHO 2003).

Keuntungan dari metode DU90% dibandingkan dengan indikator penggunaan obat yang direkomendasikan oleh WHO adalah penerapannya dapat dilakukan dengan menggunakan hasil perhitungan jumlah penggunaan obat, data penggunaan obatnya mudah didapat, dan berdasarkan metodologi ATC/DDD sehingga hasil yang diperoleh memungkinkan untuk dibandingkan secara internasional. Beberapa studi menegaskan bahwa metode DU90% merupakan metode untuk menafsirkan kualitas penggunaan obat. Profil dari DU90% menyediakan gambaran potensial pada kedua penelitian tetapi dapat menggambarkan hubungan dan kelayakan dari WHO *Essential Medicines List* (WHO 2003).

G. Formularium Rumah Sakit

Formularium rumah sakit merupakan penerapan konsep obat esensial di rumah sakit yang berisi daftar obat dan informasi penggunaannya. Obat yang termasuk dalam daftar formularium merupakan obat pilihan utama (*drug of choice*) dan obat-obat alternatifnya. Setiap rumah sakit di negara maju dan juga dibanyak negara berkembang umumnya telah menerapkan formularium rumah sakit. Formularium rumah sakit (FRS) pada hakekatnya merupakan daftar produk

obat yang telah disepakati untuk dipakai dirumah sakit yang bersangkutan, beserta informasi yang relevan mengenai indikasi, cara penggunaan dan informasi lain mengenai tiap produk.

Formularium rumah sakit disusun oleh Panitia Farmasi dan Terapi (PFT)/Komite Farmasi dan Terapi (KFT) Rumah Sakit berdasarkan DOEN dan disempurnakan dengan mempertimbangkan obat lain yang terbukti secara ilmiah dibutuhkan untuk pelayanan di Rumah Sakit tersebut. Penyusunan Formularium Rumah Sakit juga mengacu pada pedoman pengobatan yang berlaku.