

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Apotek**

##### **1. Definisi Apotek**

Apotek adalah suatu tempat tertentu dimana dilakukan pekerjaan kefarmasian dan penyaluran obat kepada masyarakat. Perbekalan farmasi adalah obat, bahan obat, obat asli Indonesia (obat tradisional), bahan obat asli Indonesia (bahan obat tradisional), alat kesehatan dan kosmetik. Selain itu, apotek juga dapat didefinisikan sebagai suatu tempat pengabdian profesi apoteker dengan sasaran perluasan dan pemerataan pelayanan kesehatan, jaminan keabsahan dan mutu obat, jaminan ketepatan, kerasionalan dan keamanan penggunaan obat serta pencegahan penyalahgunaan dan kesalahgunaan obat (Permenkes, 2016).

Apotek merupakan sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukannya praktik kefarmasian oleh apoteker. Apotek merupakan suatu tempat apoteker untuk melakukan praktik kefarmasian. Pelayanan kefarmasian merupakan pelayanan yang bertanggung jawab serta langsung diberikan kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi untuk mencapai hasil yang pasti dalam peningkatan mutu kehidupan pasien (Permenkes, 2016).

Fungsi apotek sebagai unit sarana kesehatan (*non profit/social oriented*) harus mampu menjalankan pelayanan profesional dan bertanggung jawab sesuai dengan peraturan yang berlaku. Apoteker di apotek harus mematuhi kode etik profesi apoteker yang menjamin keamanan, efikasi dan kepuasan pasien. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam menjalankan fungsi ini adalah kesesuaian harga serta kelengkapan sediaan farmasi dan alat kesehatan lainnya yang dijual. Sedangkan fungsi apotek sebagai unit bisnis (*profit/business oriented*) adalah apotek dapat memberikan keuntungan. Apoteker harus mampu menjadi manajer yang kompeten mengelola sumber daya dan keuntungan yang diperoleh demi kelangsungan berdirinya apotek (Permenkes, 2016).

##### **2. Tugas Dan Fungsi Apotek**

Peraturan Pemerintah No.51 tahun 2009 menyebutkan tugas dan fungsi apotek adalah tempat pengabdian profesi seorang apoteker yang telah mengucapkan, sebagai sumpah jabatan, sebagai sarana farmasi

tempat dilakukannya pekerjaan kefarmasian, sarana yang digunakan untuk memproduksi dan distribusi sediaan farmasi antara lain obat, bahan obat, obat tradisional, kosmetika, sebagai sarana pelayanan informasi obat dan perbekalan farmasi lainnya kepada tenaga kesehatan lain dan masyarakat, termasuk pengamatan dan pelaporan mengenai khasiat, keamanan, bahaya dan mutu obat, dan sebagai sarana pembuatan/pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusi atau penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional (Depkes RI, 2009).

Peraturan Menteri Kesehatan no. 9 Tahun 2016 tentang Apotek Pasal 16 menjelaskan bahwa apotek menyelenggarakan fungsi sebagai pengelola sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dan pelayanan farmasi klinik termasuk di komunitas (Permenkes, 2016).

### **3. Pengelolaan Apotek**

Pengelolaan apotek adalah segala upaya dan kegiatan yang dilakukan oleh seorang Apoteker Pengelola Apotek (APA) dalam rangka tugas dan fungsi apotek yang meliputi perencanaan, pengorganisasian, pelaksanaan, pengawasan dan penilaian sesuai dengan PERMENKES RI No 26/ PerMenkes/ Per.I/ 1981, pengelolaan apotek meliputi : bidang pelayanan kefarmasian pengelolaan apotek dibidang pelayanan kefarmasian meliputi; pembuatan, pengolahan, peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran, penyimpanan dan penyerahan obat atau bahan obat, Pengadaan, penyimpanan, penyaluran dan penyerahan perbekalan kesehatan di bidang farmasi lainnya, dan Informasi mengenai perbekalan kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 tahun 2016, pengolahan sediaan farmasi di apotek meliputi; Perencanaan Dalam perencanaan pengadaan sediaan farmasi perlu diperhatikan pola penyakit, pola konsumsi, budaya dan kemampuan masyarakat, Pengadaan untuk menjamin kualitas pelayanan kefarmasian maka pengadaan sediaan farmasi harus melalui jalur resmi sesuai ketentuan peraturan perundangundangan. Penerimaan merupakan kegiatan untuk menjamin kesesuaian jenis spesifikasi, jumlah, mutu, waktu penyerahan dan harga yang tertera dalam surat pesanan dengan kondisi fisik yang diterima, penyimpanan, Semua obat atau bahan obat harus disimpan pada kondisi

yang sesuai sehingga terjamin keamanan dan stabilitasnya, sistem penyimpanan dilakukan dengan memperhatikan bentuk sediaan dan kelas terapi obat serta disusun secara alfabetis, Pengeluaran obat memakai sistem FEFO (*First Expire First Out*) dan FIFO (*First In First Out*), pemusnahan dan penarikan, obat kadaluwarsa atau rusak harus dimusnahkan sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan, pemusnahan dan penarikan sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai yang tidak dapat digunakan harus dilaksanakan dengan cara yang sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan, pengendalian dilakukan untuk mempertahankan jenis dan jumlah persediaan sesuai kebutuhan pelayanan, melalui pengaturan sistem pesanan atau pengadaan, penyimpanan dan pengeluaran dilakukan pada setiap proses pengelolaan sediaan farmasi yang disesuaikan dengan kebutuhan. Pelaporan digunakan untuk mengetahui kebutuhan manajemen apotek, dan untuk memenuhi kewajiban sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan dan pelaporan lainnya (Permenkes, 2016).

## **B. BPJS**

### **1. Pengertian BPJS**

Badan Penyelenggara Jaminan Sosial atau BPJS merupakan lembaga yang dibentuk untuk menyelenggarakan program jaminan sosial di Indonesia menurut Undang-undang Nomor 40 Tahun 2004 dan Undang-undang Nomor 24 Tahun 2011. Sesuai Undang-undang Nomor 40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional, BPJS merupakan badan hukum nirlaba (BPJS, 2017).

Berdasarkan Undang-undang Nomor 24 Tahun 2011, BPJS akan menggantikan sejumlah lembaga jaminan sosial yang ada di Indonesia yaitu lembaga asuransi jaminan kesehatan PT. Askes Indonesia menjadi BPJS Kesehatan dan lembaga jaminan sosial ketenaga kerjaan PT. Jamsostek menjadi BPJS Ketenagakerjaan. Transformasi PT Askes dan PT Jamsostek menjadi BPJS dilakukan secara bertahap. Pada awal 2014, PT Askes akan menjadi BPJS Kesehatan, selanjutnya pada 2015 giliran PT.Jamsostek menjadi BPJS Ketenagakerjaan (BPJS, 2016).

Lembaga ini bertanggung jawab terhadap Presiden. BPJS berkantor pusat di Jakarta, dan bisa memiliki kantor perwakilan di tingkat provinsi serta kantor cabang di tingkat kabupaten kota.

## **2. Kepesertaan Wajib**

Setiap warga negara Indonesia dan warga asing yang sudah berdiam di Indonesia selama minimal enam bulan wajib menjadi anggota BPJS. Ini sesuai pasal 14 UU BPJS. Setiap perusahaan wajib mendaftarkan pekerjanya sebagai anggota BPJS. Sedangkan orang atau keluarga yang tidak bekerja pada perusahaan wajib mendaftarkan diri dan anggota keluarganya pada BPJS. Setiap peserta BPJS akan ditarik iuran yang besarnya ditentukan kemudian. Sedangkan bagi warga miskin, iuran BPJS ditanggung pemerintah melalui program bantuan iuran. Menjadi peserta BPJS tidak hanya wajib bagi pekerja di sektor formal, namun juga pekerja informal. Pekerja informal juga wajib menjadi anggota BPJS Kesehatan. Para pekerja wajib mendaftarkan dirinya dan membayar iuran sesuai dengan tingkatan manfaat yang diinginkan (BPJS, 2016).

Jaminan kesehatan secara universal diharapkan bisa dimulai secara bertahap pada 2014 dan pada 2019, diharapkan seluruh warga Indonesia sudah memiliki jaminan kesehatan tersebut. Menteri Kesehatan Nafsiah Mboi menyatakan BPJS Kesehatan akan diupayakan untuk menanggung segala jenis penyakit namun dengan melakukan upaya efisiensi (BPJS, 2017).

### **C. Program Rujuk Balik (PRB)**

#### **1. Pengertian Program Rujuk Balik (PRB)**

Pelayanan Program Rujuk Balik (PRB) merupakan pelayanan kesehatan yang diberikan di Fasilitas Kesehatan Tingkat Awal (FKTP) yang ditujukan kepada penderita penyakit kronis atas rekomendasi atau rujukan dari Dokter Spesialis atau Sub Spesialis yang merawat. Penderita penyakit kronis yang dirujuk harus dalam kondisi yang sudah stabil dan memerlukan perawatan jangka panjang (BPJS Kesehatan, 2014). Kondisi stabil dapat diartikan sebagai suatu kondisi dari pasien penyakit kronis yang sudah ditetapkan oleh dokter spesialis atau sub spesialis berdasarkan diagnosis dan dengan parameter-parameter tertentu menunjukkan hasil yang stabil (BPJS Kesehatan, 2014).

#### **2. Manfaat Program Rujuk Balik (PRB)**

Bagi BPJS Kesehatan ada sebagian khasiat yang diberikan PRB, diantaranya manfaat bagi peserta meningkatkan kemudahan akses

pelayanan kesehatan, meningkatkan pelayanan kesehatan yang mencakup akses promotif, preventif, kuratif serta rehabilitatif, meningkatkan ikatan dokter dengan penderita dalam konteks pelayanan holistik, dan mempermudah untuk memperoleh obat yang dibutuhkan. Selain itu, untuk sarana kesehatan tingkat Pertama yakni meningkatkan guna faskes selaku *Gate Keeper* dari aspek pelayanan komprehensif dalam pembiayaan yang rasional, meningkatkan kompetensi penindakan medik berbasis kajian ilmiah terbaru (*evidence based*) lewat tutorial organisasi atau dokter spesialis, dan meningkatkan fungsi pengawasan pengobatan. Sedangkan bagi sarana kesehatan lanjutan yakni dapat mengurangi waktu tunggu pasien di poli rumah sakit, meningkatkan mutu pelayanan spesialistik di rumah sakit, dan meningkatkan spesialis sebagai koodinator serta konsultan manajemen penyakit (BPJS, 2014).

### **3. Ruang Lingkup Program Rujuk Balik (PRB)**

PRB cuma diberikan kepada partisipan BPJS Kesehatan yang terindikasi penyakit kronis lewat penaksiran dokter serta dalam kondisi normal, dan terdaftar dalam program rujuk balik. Penyakit yang tercantum dalam Program Rujuk Balik merupakan Diabetes Melitus, Hipertensi, Jantung, Asma, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), Epilepsy, Schizophrenia, Stroke, *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) (BPJS Kesehatan, 2014).

PRB ialah perawatan jangka panjang yang dicoba di FKTP untuk pasien penyakit dengan tujuan memudahkan pasien dalam memperoleh obat yang dibutuhkan. Sehingga, PRB sangat erat kaitannya dengan ketersediaan obat. Untuk itu terdapat jenis obat yang tercantum obat rujuk balik seperti yang tercantum dalam BPJS Kesehatan (2014).

**3.1. Obat Utama.** Obat utama adalah obat yang diresepkan di Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat lanjut oleh Dokter Spesialis atau Sub Spesialis yang tercantum dalam Formularium Nasional untuk obat PRB.

**3.2. Obat Tambahan.** Obat tambahan diberikan bersamaan dengan obat utama untuk mengatasi penyakit penyerta atau mengurangi efek samping obat utama yang diberikan di Faskes Rujukan Tingkat Lanjut dan diresepkan oleh Dokter Spesialis atau Sub Spesialis.

## D. Hipertensi

### 1. Definisi Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah arterial yang bertahan. Hipertensi adalah kelainan heterogen yang bisa muncul dari penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder terjadi pada kurang dari 5% kasus, dan kebanyakan disebabkan oleh renoparenchymal kronik atau penyakit renovascular. Kondisi lain yang menyebabkan hipertensi sekunder termasuk *pheochromocytoma*, sindroma *Cushing*, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosteronisme primer, kehamilan, peningkatan tekanan intercranial, dan koarktasi (penyempitan) aorta. Beberapa obat yang bisa menaikkan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, amfetamin atau anorexians, *MAO-inhibitor*, dekongestan oral, venlafaxine, siklosporin, NSAID, dan hormon tiroid. Pasien dengan nilai *diastolic blood pressure* (DBP) <90 mmHg dan *systolic blood pressure* (SBP) >140 mmHg mempunyai hipertensi terbatas pada sistolik. Peningkatan bermakna pada tekanan darah (ke level lebih tinggi stage 3) adalah krisis hipertensi, yang bisa melambangkan *hypertensive emergency* (kenaikan tekanan darah dengan cedera akut target organ) atau *hypertensive urgency* (hipertensi akut tanpa tanda atau simptom komplikasi akut target organ) (Cluxton, 2016).

### 2. Patofisiologi

Banyak faktor yang bisa menyebabkan pengembangan hipertensi primer, termasuk: Gangguan patologis pada *central nervous system* (CNS), serat saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor. Abnormalitas pada renal atau jaringan autoregulator yang mengatur proses ekskresi natrium, volume plasma, dan konstiksi arteriolar. Abnormalitas humoral, termasuk renin-angiotensin-aldosteron system (RAS), hormon natriuretik, atau hiperinsulinemia. Defisiensi pada sintesis setempat substansi vasodilator pada endotel vascular, seperti prostasiklin, bradikinin, dan nitric oxide, atau peningkatan produksi substansi vasokonstriktor seperti angiotensin II dan endotelin I. Asupan natrium yang tinggi dan peningkatan hormon natriuretik di sirkulasi yang menghambat transpor natrium intraseluler, sehingga reaktivitas vaskular meningkat dan tekanan darah naik. Peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler, sehingga fungsi otot polos vaskular berubah dan terjadi peningkatan tahanan vaskular perifer.

Penyebab utama kematian pada pasien hipertensi adalah kejadian cerebrovascular, cardiovascular, dan gagal ginjal. Kemungkinan untuk kematian prematur berkaitan dengan tingkat keparahan naiknya tekanan darah (Cluxton, 2016).

### 3. Ciri Klinis

Pasien dengan hipertensi primer *uncomplicated* biasanya awalnya asimtomatik. Pasien dengan hipertensi sekunder biasanya mengeluh mengenai simtom yang dari situ bisa dicari penyebabnya. Pasien dengan *pheochromocytoma* bisa mempunyai riwayat sakit kepala paroksimal, berkeringat, takikardi, palpitasi, pusing orthostatik, atau sinkop. Pada aldosteronisme primer, simtom hipokalemik kejang otot dan merasa lemah bisa muncul. Pasien dengan hipertensi sekunder karena sindroma *Cushing* bisa mengeluh beratnya bertambah, poliuria, edema, menstruasi tidak teratur, sering muncul jerawat, atau otot yang lemah (Cluxton, 2016).

### 4. Diagnosis

Seringkali, satu-satunya tanda hipertensi primer pada pemeriksaan fisik adalah kenaikan tekanan darah. Diagnosis hipertensi harus berdasar pada rerata dua atau lebih pemeriksaan yang diambil tiap dua atau lebih kunjungan. Pada perkembangannya, tanda kerusakan organ mulai muncul, terutama terkait pada perubahan patologis di mata, otak, jantung, ginjal, dan pembuluh darah perifer. Pemeriksaan funduscopic bisa menunjukkan penyempitan arteriolar, penyempitan arteriolar focal, arteriovenous nicking, dan hemorhage retina, *exudates*, dan infark. Munculnya papilledema mengindikasikan *hypertensive emergency* yang memerlukan perawatan secepatnya. Pemeriksaan cardiopulmonal bisa menunjukkan denyut jantung atau ritme yang abnormal, hipertropi ventrikular, *precordil heave*, murmur (suara jantung yang tidak biasa menandakan kelainan fungsional atau struktural), *third or fourth heart sounds*, dan rales (suara abnormal yang terdengar mengikuti suara respirasi normal). Pemeriksaan vaskular perifer bisa mendeteksi bukti atherosklerosis, yang bisa muncul sebagai bruits (suara yang terdengar sewaktu diagnosa dengan stetoskop) *aortic* atau abdominal, pembesaran vena (karena tekanan internal), hilangnya denyut perifer, atau edema ekstremitas bawah. Pasien dengan stenosis arteri renal bisa mempunyai bruit sistolik-diastolik yang abnormal. Pasien yang dengan sindroma *Cushing* bisa mempunyai ciri fisik klasik *moon face*, *buffalo hump*, *hirsutisme*, dan *striae* (area pada kulit berbentuk garis dengan perbedaan jelas dengan

sekitarnya) abdominal. Serum kalium rendah sebelum dimulainya terapi antihipertensi bisa menandakan hipertensi yang dirangsang oleh mineralokortikoid. Adanya protein, sel darah, dan casts di urine bisa mengindikasikan penyakit parenkim ginjal. Tes laboratorium sebaiknya didapatkan pada semua pasien untuk memulai terapi obat termasuk urinalysis, hitung sel darah lengkap, kandungan kimia serum (natrium, kalium, kreatinin, glukosa sewaktu puasa, dan total kolesterol serta HDL-C), dan 12-lead ECG. Tes ini digunakan untuk menaksir faktor resiko lainnya dan untuk membuat data baseline untuk monitoring perubahan metabolik karena obat. Tes laboratorium yang lebih spesifik digunakan untuk mendiagnosa hipertensi sekunder. Ini termasuk norepinefrin plasma dan level metanefrin urin untuk pheochromocytoma, level plasma dan urin aldosterone untuk aldosteronisme primer, dan aktivitas plasma renin, tes stimulasi kaptopril, renin vena renal, dan angiografi arteri renal untuk penyakit renovascular (Cluxton, 2016).

## 5. Hasil yang diinginkan

Tujuan umum perawatan hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas dengan cara intrusi terakhir yang mungkin. Tekanan darah yang diinginkan adalah <140/90 untuk *uncomplicated hypertension*; <130/85 untuk pasien dengan diabetes melitus, gangguan fungsi ginjal, atau gagal jantung; <125/75 untuk mereka dengan penyakit renal parah dengan *proteinuria* >1 g/hari; dan <140 mmHg (sistolik) untuk *isolated systolic hypertension* (Cluxton, 2016).

## 6. Penatalaksanaan Terapi

**6.1. Terapi non Farmakologi.** Faktor resiko utama untuk perkembangan komplikasi hipertensi harus diketahui. Ini termasuk merokok, dislipidemia, diabetes melitus, usia >60 tahun, jenis kelamin (pria dan wanita pasca menopause), dan riwayat keluarga untuk penyakit kardiovaskular prematur. Obesitas dan gaya hidup sedentary bisa juga meningkatkan resiko hipertensi dan penyakit cardiovascular. Semua rencana perawatan sebaiknya dimulai dari perubahan gaya hidup, termasuk pengurangan berat jika berlebih. Membatasi asupan alkohol sampai 1 per hari; Meningkatkan aktivitas fisik aerobic; Mengurangi asupan natrium sampai <2,4 g/hari (6 g/hari natrium klorida); Menjaga asupan yang cukup dari makanan untuk kalium, kalsium, dan magnesium, mengurangi asupan lemak jenuh dan kolesterol dari makanan, dan menghentikan merokok (Cluxton, 2016).

**6.2. Terapi Farmakologi.** Pemilihan obat sebaiknya berdasar pada bukti ilmiah untuk efek pada pengurangan morbiditas dan mortalitas, keamanan, biaya, dan adanya penyakit lain dan faktor resiko lain. Pasien dengan *uncomplicated hypertension* sebaiknya menerima diuretik thiazide atau  $\beta$ -blocker. Hanya sekitar 40% pasien yang mendapatkan kontrol tekanan darah dengan agen tunggal. Obat pilihan kedua harus mempunyai efek antihipertensi aditif dan memperbaiki kondisi medis sebelumnya. Jika diuretik bukan merupakan obat pertama, diuretik sebaiknya menjadi obat kedua pada regimen jika tidak kontraindikasi (Cluxton, 2016).

Jika kondisi yang sebelumnya dialami melarang penggunaan diuretik thiazide atau  $\beta$ -blocker, alternatif terbaik adalah ACE-inhibitor, Ca-channel blocker, angiotensin II reseptor blocker, dan, terkadang,  $\alpha$ -blocker. Agonis  $\alpha_2$  yang bekerja sentral, inhibitor adrenergic dan vasodilator digunakan untuk pasien dengan hipertensi yang sulit dikontrol.

**6.2.1 Diuretik.** Thiazide umumnya merupakan diuretik pilihan untuk perawatan hipertensi, dan semuanya sama-sama efektif untuk menurunkan tekanan darah. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik (yaitu, glomerulus filtration rate, GFR,  $>30$  /ml menit), thiazide menjadi lebih efektif daripada *loop diuretic*. Tetapi, jika fungsi ginjal menurun, natrium dan air terakumulasi, penggunaan *loop diuretic* perlu untuk melawan efek ekspansi volume dan natrium pada tekanan darah arterial. Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi lemah ketika digunakan tunggal tapi memberikan efek aditif antihipertensi ketika digabungkan dengan thiazide atau *loop diuretic*. Lebih jauh, diuretik hemat kalium tidak mempunyai sifat menyebabkan kehabisan kalium dan magnesium seperti pada diuretik lain (Cluxton, 2016).

Diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Pengurangan pada volume plasma dan stroke volume yang dihubungkan dengan diuretik menurunkan *cardiac output* dan, sebagai hasilnya, tekanan darah. Penurunan awal pada *cardiac output* menyebabkan peningkatan untuk kompensasi pada tahanan vascular perifer. Dengan terapi diuretik kronik, volume cairan ekstraseluler dan volume plasma kembali hampir ke level sebelum perawatan (*pretreatment*), dan tahanan vascular perifer jatuh di bawah *baseline pretreatment*. Pengurangan pada tahanan vascular perifer bertanggungjawab untuk efek hipotensi jangka panjang. Telah

dipostulatkan bahwa thiazides menurunkan tekanan darah dengan memindahkan natrium dan air dari dinding arteriolar (Cluxton, 2016).

Ketika diuretik digabungkan bersama dengan antihipertensi lainnya, efek aditif antihipertensi biasanya teramati karena mekanisme kerja yang independen. Lebih jauh, banyak agen antihipertensi *non-diuretic* merangsang retensi air dan natrium, yang berlawanan dengan efek diuretik. Efek samping thiazides termasuk hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual. *Loop diuretic* mempunyai efek lebih kecil pada serum lipid dan glukosa, tapi hipokalsemia bisa terjadi (Cluxton, 2016).

Hipokalemia dan hipomagnesia karena diuretik bisa menyebabkan kejang otot. *Cardiac aritmia* juga bisa terjadi, terutama pada pasien yang menerima terapi digitalis, pasien dengan hipertrofi ventrikel kiri, dan mereka dengan penyakit iskemi jantung. Resiko hipokalemia dan efek metabolik lainnya dikurangi dengan membatasi dosis harian (seperti, 12,5-25 mg hydrochlorothiazide atau 25 mg chlorthalidone). Diuretik hemat kalium bisa menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau diabetes, dan pasien yang menerima perawatan dengan *ACE-inhibitor*, NSAID, atau suplemen kalium. Spironolakton bisa menyebabkan ginekomasti (Cluxton, 2016).

**6.2.2 *B-adrenergic blocker*.** Mekanisme hipotensi yang pasti dari  $\beta$  blocker masih belum jelas tapi melibatkan penurunan *cardiac output* melalui kronotropik negatif dan efek inotropik pada jantung dan inhibisi pelepasan renin dari ginjal. Meski ada perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik yang penting pada berbagai  *$\beta$ -blocker*, tidak ada perbedaan pada efek klinik untuk antihipertensi. Bisoprolol, metoprolol, atenolol, dan aseptolol adalah *cardioselective* pada dosis rendah dan mengikat lebih kuat pada reseptor  $\beta_1$  daripada reseptor  $\beta_2$ . sebagai hasil, agen-agen ini lebih jarang menyebabkan bronkospasma dan vasokonstriksi dan bisa lebih aman dari  *$\beta$ -blocker non selective* pada pasien dengan asma, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), diabetes, dan penyakit vascular verifer (Cluxton, 2016).

Kardio selektivitas adalah fenomena tergantung dosis, dan efeknya hilang pada dosis lebih tinggi. Pindolol, penbutolol, carteolol, dan acebutolol mempunyai *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA)

atau aktivitas agonis parsial terhadap reseptor  $\beta$ . Ketika tonus simpatik rendah, seperti pada waktu istirahat, reseptor  $\beta$  distimulasi parsial, jadi denyut jantung istirahat, *cardiac output*, dan aliran darah perifer tidak dikurangi ketika reseptor diblock. Teorinya, obat ini bisa mempunyai keuntungan pada pasien dengan *borderline heart failure*, bradikardia sinus, atau mungkin penyakit vascular perifer. Tetapi, agen dengan ISA sebaiknya tidak digunakan karena bisa meningkatkan resiko infark myocardia (Cluxton, 2016).

Ada perbedaan farmakokinetik diantara  $\beta$ -blocker pada metabolisme lintas pertama (*first pass metabolism*, FPM), waktu paruh serum, derajat lipofilitas, dan rute eliminasi. Propranolol dan metoprolol mengalami FPM yang hebat. Atenolol dan nadolol, yang waktu paruhnya relatif panjang, diekskresikan melalui renal, dan dosisnya perlu disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Bahkan meski waktu paruh  $\beta$ -blocker lainnya lebih pendek, pemberian sekali sehari masih bisa efektif.  $\beta$ -blocker berbeda pada sifat lipofilitasnya dan sehingga penetrasinya ke CNS (Cluxton, 2016).

Efek samping dari blokade  $\beta$  pada myocardium termasuk bradikarida, abnormalitas pada konduksi *atrioventricular* (AV), dan gagal jantung. Blokade  $\beta$  pulmonal bisa menyebabkan bronkospasma makin parah pada pasien asma atau CPOD. Blokade reseptor  $\beta_2$  pada arteriolar otot polos bisa menyebabkan ekstremitas menjadi dingin dan memperburuk *claudication* yang terjadi dalam *interval* atau *fenomena Raynaud* karena penurunan aliran darah perifer (Cluxton, 2016).

Penghentian mendadak terapi  $\beta$ -blocker bisa menyebabkan *unstable angina*, *infark myocardia*, atau bahkan kematian pada pasien yang rentan terhadap kejadian *iskemi* myocardial. Pada pasien tanpa penyakit jantung koroner, penghentian tiba-tiba terapi  $\beta$ -blocker bisa dihubungkan dengan sinus takikardia, sering berkeringat, dan malaise. Untuk alasan ini, merupakan tindakan bijak untuk menurunkan dosis secara bertahap selama 14 hari sebelum dihentikan. Peningkatan serum lipid dan glukosa tampaknya hanya sementara dan mempunyai peran klinik yang kecil.  $\beta$ -blocker meningkatkan level serum trigliserida dan menurunkan level HDL-C.  $\beta$ -blocker dengan sifat  $\alpha$ -blocker (seperti, labetalol) tidak menghasilkan perubahan yang berarti pada konsentrasi serum lipid (Cluxton, 2016).

Pada pasien dengan diabetes,  $\beta$ -blocker mengurangi simtom hipoglisemia dan bisa memperpanjang durasi hipoglisemia. Sehingga,

penggunaannya harus hati-hati pada diabetes yang dikontrol dengan ketat, dan agen *cardioselective* yang sebaiknya digunakan.

**6.2.3 ACE-Inhibitor.** ACE didistribusikan secara luas di banyak jaringan, dengan beberapa tipe sel yang berbeda, tapi lokasi umumnya pada sel endotelial. Karena endotel vascular meliputi area yang luas, tempat utama produksi angiotensin II adalah pembuluh darah, bukan ginjal. *ACE-inhibitor* menghalangi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor poten yang merangsang sekresi aldosteron. *ACE-inhibitor* juga menghalangi degradasi bradikinin dan merangsang sintesis senyawa vasodilator lain, seperti prostaglandin E<sub>2</sub> dan prostasiklin. Fakta bahwa *ACE-inhibitor* menurunkan tekanan darah pada pasien dengan plasma renin normal dan aktivitas ACE mengindikasikan pentingnya bradikinin dan mungkin produksi ACE di jaringan sebagai penyebab meningkatnya tahanan vascular perifer (Cluxton, 2016).

Analapril dan lisinopril diberikan sekali sehari, dan benazapril, captopril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, dan trandolapril bisa memberikan pengurangan tekanan darah selama 24 jam dengan pemberian sekali atau dua kali sehari. Absorpsi captopril (tapi bukan enalapril atau lisinopril) berkurang 30-40% dengan adanya makanan di lambung.

Sekitar 10% pasien yang mengkonsumsi captopril mengalami kulit kemerahan, yang terkadang cepat hilang dengan dosis yang lebih kecil dan melanjutkan perawatan. Hilangnya kemampuan mengecap reversibel atau gangguan dalam pengecapan (*dysgeusia*) telah dilaporkan pada sekitar 6% pasien yang menerima captopril. Tingginya kejadian kulit kemerahan, *dysgeusia*, dan proteinuria dengan captopril dihubungkan dengan gugus sulfhydryl yang tidak terdapat di enalapril maupun lisinopril. Sekitar 10-20% pasien mengalami batuk yang sulit hilang pada pemberian *ACE-inhibitor*; pasien ini bisa menerima antagonis reseptor angiotensin II sebagai pengganti (Cluxton, 2016).

Hipotensi akut bisa terjadi pada onset terapi *ACE-inhibitor*, terutama pada pasien yang natrium dan volume airnya berkurang banyak. Mungkin perlu untuk menghentikan diuretic dan mengurangi dosis agen antihipertensi lain sebelum memulai terapi. Penting untuk memulai terapi *ACE-inhibitor* pada dosis rendah dengan penambahan secara titrasi. Efek samping paling serius dari *ACE-inhibitor* adalah netropenia dan agranulocytosis, proteinuria, glomerulonephritis, gagal

ginjal akut, dan angoiedema; efek ini terjadi pada <1% pasien. Pasien yang sebelumnya mengidap penyakit ginjal atau jaringan *connective* paling rentan terhadap efek samping ginjal dan hematologis. Pasien dengan stenosis arteri renal bilateral atau stenosis unilateral dari ginjal yang bekerja sendiri dan pasien yang tergantung pada efek vasokonstriksi dari angiotensin II pada arteriol efferent paling rentan terhadap terjadinya gagal ginjal akut (Cluxton, 2016).

Hiperkalemia terlihat umumnya pada pasien dengan penyakit ginjal atau diabetes melitus (terutama dengan asidosis renal tipe IV) atau pada pasien yang menerima NSAID, suplemen kalium, atau diuretik hemat kalium. *ACE-inhibitor* tidak boleh diberikan selama kehamilan karena ancaman masalah neonatal yang serius, termasuk kegagalan ginjal dan kematian pada bayi, telah dilaporkan pada ibu yang mengkonsumsi agen ini selama trimester kedua dan ketiga (Cluxton, 2016).

**6.2.4 Angiotensin II Receptor Blocker.** Angiotensin II dihasilkan oleh jalur renin-angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti *chymases*. *ACE-inhibitor* menghambat hanya jalur renin-angiotensin, sedangkan angiotensin II receptor blocker mengantagonis angiotensin II yang dibuat dari kedua jalur. *Angiotensin II receptor blocker* secara langsung menghambat reseptor AT1 angiotensin yang memediasi efek angiotensin II (vasokonstriksi, pelepasan aldosterone, aktivasi simpatik, pelepasan antidiuretic hormone, dan konstiksi arteriol efferen dari glomerulus). Tidak seperti *ACE-inhibitor*, obat ini tidak menghambat pemecahan bradikinin. Ini memang mengurangi efek samping batuk, tapi bisa ada konsekuensi merugikan karena beberapa efek antihipertensi dari *ACE-inhibitor* bisa karena peningkatan level bradikinin. Bradikinin bisa juga penting untuk regression hipertropi myosit, regression fibrosis, dan peningkatan level aktivator plasminogen jaringan (Cluxton, 2016).

Semua obat dalam kelas ini mempunyai efek antihipertensi yang serupa dan kurva respon-dosis yang relatif datar. Penambahan dosis kecil thiazide bisa meningkatkan efeknya. Karena efeknya pada *cardiovascular outcome* dalam jangka panjang yang tidak tentu, agen ini sebaiknya tidak dianggap *equivalen ACE-inhibitor* pada saat ini. Agen ini berguna pada pasien yang membutuhkan *ACE-inhibitor* (seperti, gagal jantung, diabetes) tapi tidak bisa mentolerirnya

(terutama karena batuk) meski telah dicoba untuk mengurangi dosis atau pemberian *ACE-inhibitor* alternatif (Cluxton, 2016).

**6.2.5 Calcium Channel Antagonist.** *Calcium channel antagonist* menyebabkan relaksasi otot cardiac dan otot polos dengan memblok *voltage-sensitive calcium channel*, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Relaksasi otot polos vascular menyebabkan vasodilatasi dan reduksi pada tekanan darah. *Dihydropyridine calcium channel antagonist* bisa menyebabkan aktivasi refleksi simpatik, dan semua agen (kecuali amlodipine) bisa menghasilkan efek inotropik negatif. Verapamil menurunkan tekanan darah, memperlambat konduksi AV nodal, dan menghasilkan efek inotropik negatif yang bisa menyebabkan gagal jantung pada pasien dengan borderline cardiac reserve. Diltiazem menurunkan konduksi AV dan denyut jantung sampai tingkatan yang lebih rendah dari verapamil. Diltiazem dan verapamil jarang menyebabkan abnormalitas konduksi cardiac seperti bradikardia, AV block, dan gagal jantung. Keduanya bisa menyebabkan anoreksia, mual, edema perifer, dan hipotensi. Verapamil menyebabkan konstipasi pada sekitar 7% pasien (Cluxton, 2016).

Nifedipine dan sampai tingkat yang lebih rendah, derivat dihydropyridine lainnya menyebabkan peningkatan reflek yang dimediasi baroreseptor pada denyut jantung karena efek vasodilator perifer mereka yang poten. Dihydropyridine biasanya tidak menurunkan konduksi AV nodal. Nifedipine jarang menyebabkan peningkatan frekuensi, intensitas, dan durasi angina yang dikaitkan dengan hipotensi akut. Efek ini bisa dicegah dengan penggunaan sediaan lepas lambat nifedipine atau dihydropyridine lainnya. Efek samping lain dari dihydropyridine termasuk pusing, wajah memerah, sakit kepala, gingival hyperplasia, edema perifer, perubahan mood, dan keluhan saluran cerna. Efek samping karena vasodilatasi seperti pusing, *flushing*, sakit kepala, dan edema perifer terjadi lebih sering dengan dihydropyridine dari verapamil atau diltiazem (Cluxton, 2016).

**6.2.6 Blocker Reseptor  $\alpha 1$  Perifer.** Prazosin, terazosin, dan doxazosin adalah blocker selektif untuk reseptor  $\alpha 1$  yang tidak merubah aktivitas reseptor  $\alpha 2$  dan sehingga tidak menyebabkan reflek takikardi. Pada dosis yang lebih tinggi dan terkadang dengan pemberian kronik dosis rendah, akumulasi air dan natrium menyebabkan perlunya terapi diuretik untuk mempertahankan efek hipotensi (Cluxton, 2016).

Efek samping CNS termasuk lassitude (kehabisan tenaga, stamina), *vivid dream*, dan depresi. Fenomena dosis-pertama dicirikan dengan hipotensi ortostatik, pusing atau lemas yang segera hilang, palpitasi, dan bahkan sinkop yang terjadi dalam 1-3 jam dosis pertama atau nanti setelah dosis meningkat. Kejadian ini bisa dicegah dengan memberikan dosis pertama, dan peningkatan pertama dosis, sebelum tidur. Terkadang, pusing ortostatik bertahan dengan pemberian kronik (Cluxton, 2016).

Karena dari data bisa disimpulkan bahwa doxazosin (dan mungkin reseptor  $\alpha 1$  blocker lainnya) tidak melindungi terhadap kejadian cardiovascular seperti terapi lainnya, penggunaannya pada dosis rendah sebaiknya dibatasi untuk kasus unik seperti pada pria dengan hiperplasia prostat ganas jika mereka telah menerima terapi antihipertensi standar lainnya (diuretik,  $\beta$ -blocker, atau *ACE-inhibitor*).

**6.2.7 Agonis Reseptor  $\alpha 2$  Sentral.** Clonidine, guanabenz, guanfacine, dan metildopa menurunkan tekanan darah terutama dengan menstimulasi reseptor  $\alpha 2$  adrenergic di otak, yang mengurangi *sympathetic outflow* dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi reseptor  $\alpha 2$  presinap secara perifer bisa berperan pada pengurangan tonus simpatik. Konsekuensinya, bisa ada penurunan denyut jantung, *cardiac output*, tahanan perifer total, aktivitas plasma renin, dan reflek baroreseptor (Cluxton, 2016).

Penggunaan kronik menyebabkan retensi natrium dan cairan, yang tampaknya paling jelas dengan metildopa. Dosis rendah dari clonidine, guanfacine, atau guanabenz bisa digunakan untuk merawat hipertensi ringan tanpa perlu menambahkan diuretik. Sedasi dan mulut kering adalah efek samping umum yang bisa hilang dengan dosis rendah kronik. Dan seperti antihipertensi lain yang bekerja sentral, bisa terjadi depresi (Cluxton, 2016).

Penghentian mendadak bisa menyebabkan *rebound hypertension* (peningkatan mendadak tekanan darah sampai ke level sebelum perawatan) atau *overshoot hypertension* (peningkatan tekanan darah lebih tinggi dari level sebelum perawatan). Ini diperkirakan terjadi setelah kompensasi peningkatan pada pelepasan norepinefrin yang mengikuti penghentian stimulasi reseptor  $\alpha$  presinap. Metildopa jarang menyebabkan hepatitis atau anemia hemolitik. Peningkatan singkat pada *hepatic transaminase* kadang terjadi dengan metildopa dan secara klinik tidak penting. Peningkatan yang bertahan pada serum

transaminase atau alkaline phosphatase bisa mendahului onset fulminant hepatitis (hepatitis yang terjadi mendadak dalam keadaan sangat parah), yang bisa fatal. Anemia hemolitik Coombs-positive terjadi pada <1% pasien yang menerima metildopa, meski 20% tes *direct-Coomb*-nya positif tanpa mengalami anemia. Untuk alasan ini, metildopa mempunyai kegunaan yang terbatas (Cluxton, 2016).

*Transdermal delivery system* untuk clonidine bisa dihubungkan dengan efek samping yang lebih kecil dan peningkatan kepatuhan. *Patch* digunakan pada kulit selama 2 minggu sebelum diganti. Tekanan darah diturunkan sementara konsentrasi serum obat yang tinggi bisa dihindari. Kerugiannya adalah harga mahal, 20% kejadian kulit kemerahan yang terjadi lokal atau iritasi, dan penundaan onset efek selama 2 atau 3 hari (Cluxton, 2016).

**6.2.8 Vasodilator.** Hydralazine dan minoxidil menyebabkan relaksasi otot polos arteriolar secara langsung melalui mekanisme yang meningkatkan konsentrasi seluler cyclic guanosine monophosphate (CGMP). *Compensatory activation dari reflek baroreseptor* menyebabkan peningkatan *sympathetic outflow* dari pusat vasomotor, menghasilkan peningkatan denyut jantung, cardiac output, dan pelepasan renin. Konsekuensinya, keefektifan vasodilatasi dari vasodilator langsung menghilang dengan waktu kecuali pasien juga mengkonsumsi inhibitor simpatik dan diuretik. Pada pasien yang lebih tua, mekanisme baroreseptor bisa tidak optimal sehingga tekanan darah bisa diturunkan dengan terapi vasodilator tanpa menyebabkan over aktivitas simpatik (Cluxton, 2016).

Pasien yang dicalonkan untuk obat sebaiknya menerima terapi diuretik dan  *$\beta$ -adrenergic blocker* sebelumnya. Vasodilator langsung bisa menyebabkan angina pada pasien dengan penyakit arteri koroner kecuali mekanisme reflek baroreseptor di-block total dengan inhibitor simpatik. Clonidine bisa digunakan pada pasien yang kontraindikasi dengan  *$\beta$ -blocker* (Cluxton, 2016).

Hydralazine bisa menyebabkan sindroma seperti lupus yang terkait dosis, yang lebih umum pada asetilator lambat. Reaksi seperti lupus bisa dihindari dengan menggunakan total dosis harian <200 mg, efek samping lain dari hydralazine termasuk dermatitis, drug fever, neuropati perifer, hepatitis, dan *vascular headache*. Untuk alasan ini, penggunaan hydralazine pada perawatan hipertensi terbatas (Cluxton, 2016).

Minoxidil adalah vasodilator yang lebih poten dari hydralazine, dan peningkatan kompensasi pada denyut jantung, *cardiac output*, pelepasan renin, dan retensi natrium lebih dramatis. Retensi air dan natrium yang parah bisa menyebabkan gagal jantung kongestif. Minoxidil juga menyebabkan hypertrichosis reversibel pada wajah, lengan, punggung, dan dada. Efek samping lain termasuk effusi (keluarnya cairan) pericardial dan perubahan T *wave non-specific* pada ECG. Minoxidil umumnya diberikan untuk hipertensi yang sulit dikontrol (Cluxton, 2016).

**6.2.9 Postganglionic Sympathetic Inhibitor.** Guanethidine dan guanadrel menghabiskan norepinefrin dari terminal saraf simpatik post ganglionik dan menghambat pelepasan norepinefrin sebagai respon terhadap stimulasi saraf simpatik. Ini mengurangi *cardiac output* dan tahanan vascular perifer. Hipotensi postural umum terjadi karena penghalangan vasokonstriksi yang dimediasi refleksi. Efek samping lain termasuk impotensi, diare parah (karena aktivitas parasimpatik), dan bertambahnya berat. Karena efek samping ini, *postganglionic sympathetic inhibitor* mempunyai peran kecil (Cluxton, 2016).

**6.2.10 Reserpine.** Reserpine menghabiskan norepinefrin dari akhiran saraf simpatik dan menghalangi transpor norepinefrin ke granule penyimpanan. Ketika saraf distimulasi, jumlah epinefrin yang dilepaskan ke sinaps kurang dari biasanya. Ini mengurangi tonus simpatik, menurunkan tahanan vascular perifer dan tekanan darah. Reserpine bisa menyebabkan retensi cairan dan natrium yang signifikan, dan sebaiknya diberikan dengan diuretik. Inhibisi kuat aktivitas simpatik dari Reserpine menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas parasimpatik, yang berperan untuk efek samping hidung buntu, peningkatan sekresi gastrik, diare, dan bradikardi (Cluxton, 2016).

Efek samping paling serius adalah depresi mental yang terkait dosis sebagai akibat dari depleksi serotonin dan katekolamine CNS. Ini bisa dikurangi dengan dosis tidak melebihi 0,25 mg sehari. Kombinasi diuretik dan reserpine merupakan regimen antihipertensi yang efektif dan tidak mahal (Cluxton, 2016).

## **7. Kondisi Khusus (Special Population)**

Meski thiazide dan  $\beta$ -blocker disukai pada pasien dengan *uncomplicated hypertension*, agen alternatif bisa dipertimbangkan pada beberapa kasus karena sifatnya yang unik bermanfaat untuk kondisi

yang dialami tersebut yang diambil dalam (Cluxton, 2016) sebagai berikut

**7.1. Hipertensi pada Lanjut Usia.** Pasien lanjut usia bisa mengalami isolated systolic hypertension atau peningkatan pada SBP dan DBP. Data epidemiologis mengindikasikan bahwa morbiditas dan mortalitas cardiovascular lebih terkait dengan SBP daripada DBP. Pada uji *double blind placebo-controlled Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), perawatan aktif pada *isolated systolic hypertension* memberi hasil pengurangan 36% pada insiden stroke total, pengurangan 27% pada jumlah kejadian cardiovascular total, dan pengurangan 55% pada gagal jantung kongestif.

JNC-VIII menyarankan pengurangan SBP sampai <140 mmHg, tapi pengurangan sampai <160 mmHg mungkin perlu bagi mereka yang tekanan awal sistoliknya sangat tinggi. Pasien lanjut usia biasanya lebih sensitif terhadap deplesi volume dan inhibisi simpatik, dan perawatan sebaiknya diawali dengan dosis kecil diuretik (seperti, hydrochlorothiazide, 12,5 mg) dan meningkat secara bertahap. Jika diuretik tunggal tidak bisa menghasilkan pengurangan SBP yang diinginkan, *ACE-inhibitor* bisa ditambahkan pada dosis kecil dengan peningkatan bertahap. *β-blocker* adalah obat pilihan pertama pada manula yang mengidap angina dan hipertensi, dan *ACE-inhibitor* sangat disukai untuk pasien hipertensi dengan diabetes atau gagal jantung.

**7.2. Hipertensi pada Anak.** Pada kebanyakan kasus, faktor yang dihubungkan dengan hipertensi pada anakanak serupa dengan faktor pada dewasa. Tetapi, hipertensi sekunder biasanya lebih umum pada anak-anak daripada dewasa. Penyakit ginjal (seperti, pyelonephritis, glomerulonephritis, stenosis arteri ginjal, kista ginjal) adalah penyebab paling umum hipertensi sekunder pada anak-anak. Perawatan medis atau operasi pada penyebab biasanya mengembalikan tekanan darah ke normal. Seperti pada dewasa, perawatan non-farmakologi adalah landasan terapi hipertensi primer. Diuretik dan *β-blocker* berguna pada anak dan neonatus tapi harus dihindari pada gadis yang aktif secara seksual dan pada mereka yang mungkin mempunyai stenosis arteri ginjal bilateral atau stenosis unilateral pada ginjal tunggal. Nifedipine adalah *Ca channel blocker* yang kerjanya panjang dan telah digunakan paling sukses pada anak-anak, tapi keamanannya untuk penggunaan jangka panjang belum ditentukan.

**7.3. Hipertensi pada Kondisi Kehamilan.** Preclampsia bisa menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa untuk ibu dan fetus; biasanya muncul setelah 20 minggu kehamilan pada wanita primigravid. Diagnosis didasarkan pada munculnya hipertensi (>140/90 mmHg) setelah 20 minggu kehamilan dengan proteiuria. Perawatan untuk *preclampsia* adalah *delivery*, dan ini diindikasikan jika terjadi preclampsia frank (*preeclampsia* plus konvulsi) atau tertunda. Jika tidak, tindakan seperti pembatasan aktivitas, istirahat di tempat tidur, dan monitoring seksama bisa dilakukan. Pembatasan garam atau tindakan lain yang bisa mengurangi (*contract*) volume darah harus dihindari. Beberapa ahli membatasi perawatan hanya jika DBP >105 atau 110 mmHg. Obat yang paling umum dipakai adalah hydralazine iv dan labetalol iv.

Hipertensi kronik terjadi sebelum 20 minggu kehamilan. Metildopa dianggap sebagai obat pilihan karena terbiasa digunakan. *B-blocker* dan  $\alpha$  atau  $\beta$ -*blocker* labetalol tampaknya aman dan efektif untuk hipertensi sederhana pada kehamilan, bahkan meski adanya perhatian pada efeknya pada denyut jantung fetus, intoleransi glukosa, dan retardasi pertumbuhan. *Ca channel blocker* bisa juga menjadi pilihan yang baik, dan telah sukses digunakan untuk perawatan kelahiran prematur. *ACE-inhibitor* (dan mungkin angiotensi II antagonis) adalah kontraindikasi.

**7.4. Hipertensi dengan Asma, COPD, dan Penyakit Arterial Perifer.**  *$\beta$ -blocker*, bahkan yang  $\beta_1$  selektif, sebaiknya dihindari. Tetapi, agen  $\beta_1$  selektif sangat diindikasikan untuk pasien dengan infark myocardia.

**7.5. Hipertensi dengan Diabetes Melitus.** Tujuan perawatan tekanan darah pada pasien diabetes dengan hipertensi adalah 130/85 mmHg atau kurang berdasar pada JNC-VI atau <130/80 mmHg berdasar pada panduan dari *National Kidney Foundation*. *ACE-inhibitor* bisa meningkatkan sensitivitas insulin, memberikan efek proteksi renal, dan mengurangi kejadian cardiovascular. Sehingga, agen ini dipilih sebagai terapi awal. Jika *ACE-inhibitor* sendirian tidak mampu mengontrol tekanan darah sesuai yang diinginkan, bisa ditambahkan thiazides dosis rendah. *B-blocker* bisa menjadi masalah pada pasien dengan diabetes yang dikontrol ketat karena seringkali menutupi hampir semua simtom hipoglisemi (tremor, takikardia, dan palpitasi tapi tidak berkeringat), menunda *recovery* dari hipoglisemi, dan bisa menyebabkan

peningkatan tekanan darah karena vasokonstriksi oleh stimulasi reseptor  $\alpha$  selama fase *recovery hipoglisemi*. Tetapi,  $\beta$ -blocker telah menunjukkan efektif pada proteksi terhadap morbiditas dan mortalitas.  $\beta$ -blocker tanpa ISA terutama berguna pada pasien diabetes dengan penyakit jantung iskemi atau setelah *infark myocardia*.

**7.6. Hipertensi dengan Dislipidemia.** Hiperlipidemia termasuk resiko untuk penyakit arteri koroner, dislipidemia harus dirawat secara efektif atau dicegah pada pasien hipertensi. Thiazide dan  $\beta$ -blocker tanpa ISA bisa mempengaruhi serum lipid berlawanan, tapi efek ini umumnya segera hilang dan tidak mempunyai konsekuensi klinik. Juga, modifikasi diet yang sesuai bisa mengurangi atau mengeliminasi efek ini. Agonis  *$\alpha$ -adrenergic* menurunkan LDL-C dan meningkatkan level HDL-C. Karena agen ini bukan sebagai pelindung terhadap *cardiovascular endpoint* seperti thiazide, sebaiknya tidak digunakan spesifik untuk dislipidemia. *ACE-inhibitor* dan *Ca-channel antagonis* tidak mempunyai efek pada serum lipid. Hipertensi dan Penyakit Arteri Koroner. Untuk pasien hipertensi dengan penyakit jantung iskemi,  $\beta$ -blocker dan *Ca-Channel antagonis* menurunkan tekanan darah dan mengurangi kebutuhan oksigen myocardial.  $\beta$ -blocker tanpa ISA bisa membuat agen ini lebih diinginkan. Untuk pencegahan sekunder terhadap infark pada pasien hipotensi,  $\beta$ -blocker memberikan manfaat lebih daripada *Ca-channel blocker*. Diltiazem telah terlihat mengurangi infark pada pasien dengan *infark non-Q-wave* dan bisa mengurangi kejadian cardiac pada pasien *post infark myocardia* yang tidak mengidap gagal jantung.

**7.7. Hipertensi dan Gagal Jantung.** *ACE-inhibitor* telah terlihat memperbaiki simtom dan mengurangi masa tinggal di rumah sakit dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung. Karena tingginya status renin dan angiotensin II pada pasien dengan gagal jantung, terapi sebaiknya dimulai pada dosis rendah untuk menghindari penurunan yang dalam dari tekanan darah.  $\beta$ -blocker dosis rendah dan spironolakton juga mampu mengurangi morbiditas pada pasien dengan gagal jantung karena disfungsi sistolik, tapi pemberiannya harus secara bertahap.  $\beta$ -blocker atau *nonhydropyridine Ca channel antagonis* bisa memperbaiki pengisian ventrikel kiri dan *cardiac output* pada pasien dengan pengurangan cardiac output karena disfungsi diastolik. Tetapi, agen ini bisa memperburuk gagal jantung pada pasien dengan dekomposisi sistolik. *Hypertensive Urgencies and Emergencies*

*Hypertensive urgencies* bisa diatur dengan pengobatan oral dan pengurangan tekanan darah secara gradual dengan tujuan mencapai tahap I setelah beberapa hari.

Captopril merupakan agen pilihan untuk kebanyakan kasus, dengan dosis oral 25-50 mg dengan interval 1-2 jam. Onset kerja adalah 15-30 menit. *Ca channel blocker* seperti amiodipine, 2,5-5 mg oral pada interval 1-2 jam juga efektif. Untuk perawatan *hypertensive rebound* setelah penghentian clonidine, pemberian oral obat bisa berguna. Dosis 0,2 mg diberikan awalnya, diikuti 0,2 mg tiap jam sampai DBP jatuh di bawah 110 mmHg atau total 0,7 mg telah diberikan; dosis tunggal bisa cukup.

*Hypertensive emergencies* harus ditangani secepatnya dengan agresif untuk membatasi kerusakan organ. Tujuannya bukan menurunkan tekanan darah ke normal tapi pengurangan sampai 160/100 mmHg dalam 1-6 jam. Penurunan tekanan darah sampai ke rentang *normotensive* atau lebih rendah bisa menyebabkan iskemia atau infark organ. Setelah DBP yang diinginkan tercapai, perawatan harus diatur untuk menahan tekanan darah tersebut selama beberapa hari untuk penyesuaian fisiologis pada fungsi autoregulasi. Lalu tekanan darah bisa lebih jauh dikurangi ke level *normotensive*.

Nitropruside adalah agen pilihan untuk kontrol menit-ke-menit pada kebanyakan kasus. Biasanya diberikan sebagai infus IV 0,25-8,0 µg/kg per menit. Onset kerja hipotensinya segera dan hilang dalam 2-5 menit penghentian. Ketika pemberian harus dilanjutkan lebih dari 72 jam, level serum tiosianat harus diukur, dan infusi harus dihentikan jika melebihi 12 mg/dl. Resiko toksisitas tiosianat meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Efek samping lain termasuk kelelahan, mual, anorexia, disorientasi, kelakuan psikotik, kejang otot, dan jarang, hipotiroid. Pemberian nitropruside membutuhkan monitoring tekanan intra arterial yang konstan.

Nitrogliserin bisa diberikan iv 5-100 µg/menit. Seperti nitrat lainnya, nitrogliserin dihubungkan dengan toleransi setelah 24-48 jam. Nicardipine diberikan 5-15 mg/jam iv, dan setelah 15 menit dirubah menjadi 1-2,5 mg/jam. Efek samping umum termasuk sakit kepala, takikardia, wajah kemerahan, mual dan muntah. Felodopam, 0,1-0,3 µg/kg per menit, diberikan infusi iv. Felodopam bias menyebabkan takikardia, wajah kemerahan, dan sakit kepala.

Labetolol bisa diberikan dengan dosis awal 20 mg injeksi iv lambat selama periode 2 menit, diikuti injeksi berulang 40-80 mg dengan interval 10 menit, sampai total dosis 300 mg. bisa juga diberikan dengan infusi terkontrol dengan laju pemberian awal 0,5-2 mg/menit dan lalu disesuaikan menurut respon tekanan darah. Labetolol bisa menyebabkan hipotensi ortostatik, karena efek  $\alpha$  blockingnya. Efek samping lain termasuk muntah, scalp tingling, berkeringat, pusing, wajah memerah, dan sakit kepala.

Hydralazine bisa diberikan iv dengan melarutkan 10-20 mg dalam 20 ml 5% dekstrosa dalam air (D5W) dan memberikannya dengan laju 0,5-1 ml/menit. Onset kerjanya berkisar dari 10-30 menit, dan efeknya bertahan 2-4 jam. Karena respon hipotensi kurang bisa diprediksi daripada agen parenteral lain, peran utamanya dalam perawatan eclampsia atau hipertensi enselepati yang dihubungkan dengan gangguan fungsi ginjal. Diazoxide tidak lagi berguna ketika monitoring yang intensif tidak tersedia. Ketika digunakan, pemberiannya dalam dosis kecil iv bolus (50-100 mg tiap 510 menit) atau dengan infusi lambat selama 15-30 menit. Ini bisa menghindari penurunan tekanan darah yang besar yang terjadi ketika diberikan sebagai iv bolus cepat 300 mg. karena diazoxides meningkatkan volume plasma, merupakan pengetahuan umum untuk memberikan diuretik setelahnya kecuali pada pasien yang volume-nya habis terdepleksi. Diazoxide mempunyai onset yang cepat dan durasi kerja dari 4-12 jam. Terkadang menyebabkan *overshoot hypertension*, yang bisa dihilangkan dengan agen lain yang bersifat pressor. Efek samping lain termasuk mual, muntah, takikardia, hiperglisemia, dan hiperurisemia.

## **8. Evaluasi Hasil Terapi**

Tujuan perawatan antihipertensi adalah untuk menjaga tekanan darah arterial di bawah 140/90 mmHg untuk mencegah morbiditas dan mortalitas cardiovascular. Usaha untuk menurunkan tekanan darah sampai ke tingkat optimal (130/80 mmHg) harus dilakukan, terutama pada pasien dengan diabetes atau gangguan fungsi ginjal (Dipiro *et al.*, 2014)

Pengukuran sendiri atau monitoring tekanan darah ambulatory otomatis harus dilakukan untuk mendapatkan kontrol efektif 24 jam. Pembacaan harus dilakukan 2-4 minggu setelah memulai terapi atau ketika membuat perubahan pada terapi. Ketika tingkat tekanan darah yang diinginkan tercapai, pembacaan bisa dievaluasi tiap 3-6 bulan pada pasien asimtomatik (Dipiro *et al.*, 2014).

Harus dilihat riwayat pasien untuk sakit dada, palpitasi, pusing, dispnea, ortopnea, *slurred speech*, dan kehilangan keseimbangan untuk menaksir kemungkinan komplikasi hipertensi *cardiovascular* maupun *cerebrovascular*. Parameter lain yang digunakan untuk mengukur manfaat terapi termasuk perubahan pada temuan *funduscopy*, *regression hipertropi* ventrikel kiri pada ECG atau *echocardiogram*, resolusi proteinuria, dan perbaikan pada fungsi ginjal. Kepatuhan pasien dengan regimen terapi harus dilihat secara teratur. Mereka harus ditanyai secara periodik mengenai perubahan pada persepsi terhadap kesehatan mereka, level energi, fungsi fisik, dan kepuasan dengan perawatan (Dipiro *et al.*, 2014).

## E. Evaluasi Penggunaan Obat

WHO menetapkan, standar pengukuran penggunaan obat secara kuantitatif dapat dilakukan dengan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan pengukuran dengan *Defined Daily Dose* (DDD).

### 1. Sistem Klasifikasi ATC

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana untuk penelitian pola penggunaan untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah presentasi dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain (WHO, 2016). Pengklasifikasikan direkomendasikan untuk menilai efikasi obat. Obat dikelompokkan berdasarkan sistem klasifikasi ATC, zat aktif dibagi menjadi beberapa kelompok berbeda sesuai dengan organ, sifat kimiawi dan menurut fungsinya dalam farmakoterapi. (Kemenkes RI, 2017).

Sistem klasifikasi ATC diterapkan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini dikontrol oleh WHO *Collaborating of Drug Statistic Methodology* dan pertama kali di publikasikan pada tahun 1976. Obat dibagi menjadi beberapa kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem dimana obat tersebut bereaksi atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Menurut Person (2006), obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda.

- a) **Level pertama.** Level yang paling luas, obat menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh : “B” untuk *Blood and Blood Forming organs*.

- b) **Level kedua.** Kelompok utama farmakologi dan terdiri dari dua digit.
- c) **Level ketiga.** Sub-farmakologi dan terdiri dari satu huruf.
- d) **Level keempat.** Sub-kimia dan terdiri dari satu huruf.
- e) **Level kelima.** Sub-grub zat kimia dan terdiri dari dua digit.

## 2. Unit Pengukuran DDD

DDD adalah asumsi dosis pemeliharaan rata-rata perhari pada orang dewasa atau untuk indikasi utamanya. Prinsip dasar adalah menetapkan hanya satu DDD per rute pemberian dalam suatu kode ATC. Dosis untuk pasien individu dan kelompok pasien akan sering berbeda dari DDD dan harus didasarkan pada karakteristik individu, misalnya usia dan jenis kelamin, dan jua pertimbangan farmakokinetik. Untuk penggunaan obat yang optimal, penting untuk mengenali bahwa polimorfisme genetic, karena perbedaan etnis dapat mengakibatkan variasi farmakokinetik obat (WHO, 2011).

Berdasarkan WHO (2013) 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 dapat diperoleh dari data inventaris farmasi atau data statistik penjualan yang akan menunjukkan nilai DDD 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. DDD merupakan bagian pengukuran tetap yang tidak tergantung dengan harga dan bentuk sediaan untuk mengakses *trend* penggunaan obat untuk mengajukan perbandingan antar kelompok populasi. Data penggunaan obat dipresentasikan pada DDD hanya mampu memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran yang pasti (WHO 2013).

Penggunaan obat mampu 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 juga dibandingkan dengan metode ini. Bagian dari DDD mampu 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 (WHO 2011).

### 3. DU 90%

Metode *Drug Utilization* 90% merupakan suatu sistem untuk menilai kualitas umum dalam penggunaan obat serta menganalisis jumlah item obat yang digunakan sebanyak DU 90% dari seluruh total penggunaan obat dan dibandingkan dengan jumlah item obat dalam segmen 10% yaitu sisanya. Jika penggunaan obat dalam segmen DU 10% lebih banyak dibandingkan penggunaan obat dalam segmen 90% artinya penggunaan obat kurang efisien sehingga perlu diperhatikan kembali namun jika sebaliknya artinya penggunaan obat semakin rasional karena obat yang terdapat dalam daftar FORNAS seharusnya terdapat dalam segmen DU 90% (Kemenkes RI, 2017).

Tujuan utama dari 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 DU atau penggunaan obat, didefinisikan oleh WHO pada tahun 1977, yang mencakup pemasaran, distribusi, persepan dan penggunaan obat pada masyarakat, meliputi hasil akhir dari konsekuensi pengobatan, social, dan ekonomi.

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

- a) Pola penggunaan obat
- b) Kualitas penggunaan obat
- c) Faktor penentu penggunaan obat
- d) Hasil penggunaan obat

DU dapat diterapkan sebagai indikator kualitas pola penggunaan obat, contohnya adalah apa yang disebut dengan DU 90%. DU 90% menggambarkan jumlah obat yang penggunaannya mencapai 90% dari total obat yang diresepkan dan kepatuhan terhadap pedoman persepan 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 2003b).

Keuntungan dari metode DU 90% 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 DU 90% merupakan metode untuk menafsirkan kualitas penggunaan obat. Profil dari DU 90% menyediakan gambaran potensial pada kedua penelitian tetapi dapat menggambarkan hubungan dan kelayakan dari WHO *Essential Medicines List* (WHO 2003b).

## **F. Landasan Teori**

Menurut Permenkes Nomor 35 Tahun 2014 peraturan terbaru mengenai standar pelayanan kefarmasian di apotek. Peraturan ini menggantikan Kepmenkes Nomor 27 Tahun 2004. Peraturan ini menetapkan keharusan adanya pelayanan farmasi klinik di apotek. Pelayanan farmasi klinik di apotek merupakan bagian dari pelayanan kefarmasian yang langsung dan bertanggung jawab kepada pasien terkait dengan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan kualitas hidup (outcome) pasien. (Kepmenkes, 2004).

Kasus hipertensi menurut Data WHO 2015 menunjukkan sekitar 1,13 miliar orang di dunia menderita hipertensi, yang berarti setiap 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis menderita hipertensi, hanya 36,8% di antaranya yang minum obat. Jumlah penderita hipertensi di dunia terus meningkat setiap tahunnya. Diperkirakan pada 2025 akan ada 1,5 miliar orang yang terkena hipertensi serta setiap tahun ada 9,4 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasi (DepKes RI. 2019). Menurut Badan Pusat Statistik (2020) di kota Manado, jumlah kasus terbanyak merupakan pasien hipertensi dengan jumlah 27.604 kasus.

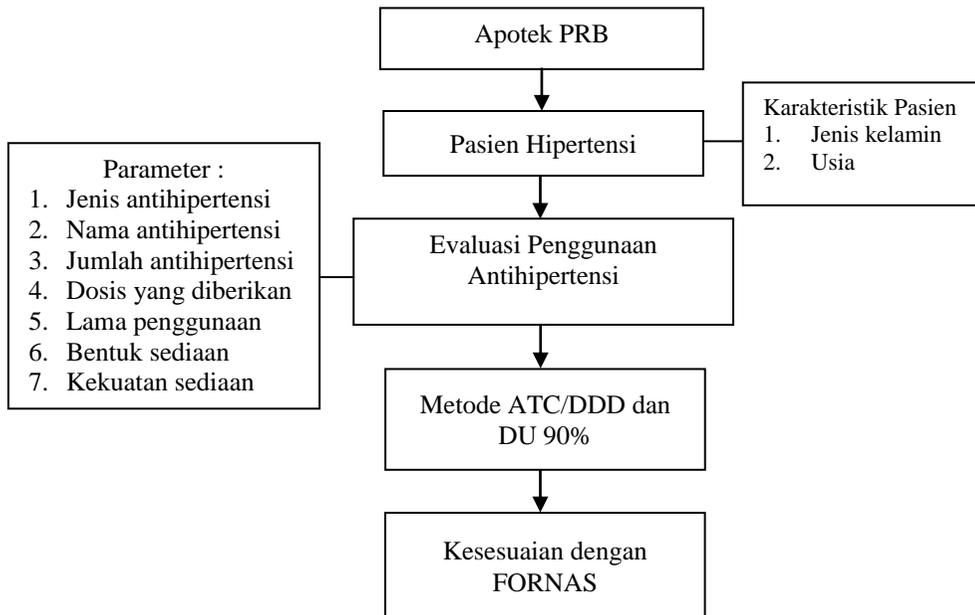
FKTP sebagai fasilitas yang berkewajiban dalam pemenuhan kebutuhan obat bagi pelayanan pasien PRB. Oleh karena itu pentingnya FKTP memiliki perencanaan obat yang baik. Dasar perencanaan kebutuhan serta pola penyakit. Hal ini didukung dengan dilakukannya EPO yang dapat memastikan bahwa obat digunakan secara tepat, aman, serta efektif dalam meningkatkan terapi pengobatan serta pemanfaatan obat yang rasional di dari kesesuaian pengobatan (Apriliya & Pujiyanto, 2019).

*World Health Organization* (WHO) merekomendasikan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) sebagai metode evaluasi kuantitatif. Metode ATC/DDD merupakan

metode standar untuk penelitian terkait penggunaan obat secara internasional. Data yang diperoleh dari perhitungan ATC/DDD dapat digunakan untuk membandingkan data penggunaan obat kardiovaskular di tingkat daerah, nasional maupun internasional. Metode ini dapat membantu hasil evaluasi penggunaan obat dengan mudah. Hal ini dapat bermanfaat untuk mendeteksi adanya perbedaan substansial. Sehingga dapat dilakukan evaluasi lebih lanjut ketika ditemukan adanya perbedaan bermakna yang mengarah pada identifikasi masalah dan perbaikan sistem penggunaan obat (WHO, 2016).

Metode ATC/DDD program evaluasi penggunaan obat yang terstruktur dan berkesinambungan baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Tujuan EPO adalah mendapatkan gambaran keadaan saat ini atas pola penggunaan obat, membandingkan pola penggunaan obat pada periode waktu tertentu, memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat, dan menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat (Permenkes RI, 2017). Metode yang dapat digunakan untuk menilai evaluasi penggunaan obat adalah metode ATC/DDD. Metode Drug Utilization 90% (DU90%) adalah metode yang menggambarkan pola penggunaan obat yang banyak diresepkan atau digunakan dari total seluruh obat. DU90% merupakan obat yang masuk dalam akumulasi 90% penggunaan obat setelah diurutkan dari persentase penggunaan obat paling tinggi dan hingga penggunaan terendah (Prasetyo *et. al.*, 2015).

## G. Kerangka Konsep Penelitian



**Gambar 1. Kerangka Konsep**

## H. Keterangan Empiris

Berdasarkan perumusan masalah diatas, maka keterangan empirik penelitian sebagai berikut

1. Penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai konsumsi obat antihipertensi pada pasien PRB dengan metode ATC/DDD dan DU 90% di 5 Apotek PRB di wilayah Manado
2. Penelitian ini dapat memberikan gambaran terkait kesesuaian obat antihipertensi pada pasien PRB terhadap FORNAS di 5 Apotek PRB di Wilayah Manado