

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Drug Related Problems* (DRPs)

2.1.1. Definisi

Drug Related Problems (DRPs) merupakan situasi tidak ingin dialami oleh pasien yang disebabkan oleh terapi obat sehingga dapat berpotensi menimbulkan masalah bagi keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki. Suatu kejadian dapat disebut DRPs bila memenuhi komponen-komponen. Komponen tersebut adalah kejadian tidak diinginkan yang dialami pasien berupa keluhan medis, gejala, diagnosis, penyakit, dan ketidakmampuan (*disability*) serta memiliki hubungan antara kejadian tersebut dengan terapi obat dimana hubungan ini dapat berupa konsekuensi dari terapi obat atau kejadian yang memerlukan terapi obat sebagai solusi maupun preventif (Cipolle *et al.*, 2004).

2.1.2. Klasifikasi

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) *Classification V 5.01* mengklasifikasikan DRPs secara umum yang dapat dilihat pada (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) Secara Umum (PCNE, 2006).

	Kode V5.01	Domain primer
Masalah	P1	Reaksi merugikan Pasien menderita dari suatu peristiwa obat yang merugikan
	P2	Masalah Pilihan Obat Pasien mendapat atau akan mendapatkan kesalahan pada penggunaan obat untuk penyakitnya
	P3	Masalah dosis Pasien mendapat lebih atau kurang dari jumlah obat yang dia butuhkan.
	P4	Masalah Penggunaan Obat Kesalahan atau tidak adanya obat yang diambil atau diberikan
	P5	Interaksi Adanya manifestasi atau potensial interaksi obat-obat atau obat-makanan
Penyebab	C1	Seleksi Obat/Dosis Penyebab DRPs dapat berhubungan dengan pemilihan jadwal obat dan atau dosis
	C2	Proses Penggunaan Obat Penyebab DRPs dapat berhubungan dengan cara pasien menggunakan obat, terlepas dari petunjuk dosis yang tepat.
	C3	Informasi Penyebab DRPs dapat berhubungan dengan kurangnya atau salah tafsir informasi
	C4	Pasien / psikologis Penyebab DRPs dapat berhubungan dengan kepribadian atau perilaku pasien
	C5	(Farmasi) logistik Penyebab DRPs dapat berhubungan dengan mekanisme logistik peresepan
	C6	Dan Lain Lain
Intervensi	I0	Tidak ada intervensi
	I1	Pada tingkat peresepan
	I2	Pada tingkat pasien
	I3	Pada tingkat Obat
	I4	Lainnya
Hasil Intervensi	O0	Hasil intervensi tidak diketahui
	O1	Masalah benar-benar dipecahkan
	O3	Masalah sebagian dipecahkan
	O4	Masalah tidak dipecahkan

PCNE juga mengklasifikasi masalah dalam tabel klasifikasi umum yang terdiri dari efek samping, masalah pilihan obat, masalah dosis, masalah penggunaan obat dan interaksi (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi Masalah Dalam *Drug Related Problems* (PCNE, 2006)

Domain Primer	Kode V5.01	Masalah
Efek samping		
Pasien menderita suatu efek racun obat yang merugikan	P1.1	Efek samping diderita (non-alergi)
	P1.2	Efek samping diderita (alergi)
	P1.3	Efek toksis diderita
Masalah pilihan obat		
Pasien mendapat atau akan mendapatkan kesalahan pada penggunaan obat untuk penyakitnya	P2.1	Obat tidak tepat (tidak tepat untuk indikasi)
	P2.2	Sediaan obat yang tidak tepat (tidak tepat untuk indikasi)
	P2.3	Duplikasi tidak tepat pada kelompok terapi atau bahan aktif
	P2.4	Kontra-indikasi obat (Kehamilan atau menyusui)
	P2.5	Tidak ada indikasi yang jelas pada penggunaan obat
	P2.6	Tidak ada obat yang diresepkan tetapi indikasi yang jelas
Masalah Dosis		
Pasien mendapat lebih atau kurang dari jumlah obat yang dia butuhkan.	P3.1	Dosis obat terlalu rendah atau pemberian dosis tidak mencukupi
	P3.2	Dosis obat terlalu tinggi atau pemberian dosis berlebihan
	P3.3	Lama pengobatan terlalu pendek
	P3.4	Lama pengobatan terlalu lama
Masalah penggunaan obat		
Kesalahan atau tidak adanya obat yang diambil atau diberikan	P4.1	Obat tidak diambil atau diberikan sama sekali
	P4.2	Kesalahan pengambilan atau administrasi obat
Interaksi		
Adanya manifestasi atau potensial interaksi obat-obat atau obat-makanan	P5.1	Potensi interaksi.
	P5.2	Manifestasi interaksi
Lainnya		
	P6.1	Pasien tidak puas dengan terapi meskipun mendapat obat yang tepat
	P6.2	Ketidacukupan pengetahuan kesehatan dan penyakit
	P6.3	Keluhan yang tidak jelas. Diperlukan klarifikasi lebih lanjut
	P6.4	Kegagalan terapi (alasan yang tidak diketahui)

2.2. Hipertensi

2.2.1. Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik sama dengan atau di atas 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik sama dengan atau di atas 90 mmHg (JNC 7, 2003). Angka tekanan darah normal pada sistolik dan diastolik sangat penting untuk fungsi efisien dari organ vital seperti jantung,

otak dan ginjal serta kesehatan secara keseluruhan dan kesejahteraan (WHO, 2010).

Hipertensi sangat terkait dengan peningkatan angka penyakit kardiovaskular, kejadian kardiovaskular dan kematian. Studi observasional menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah, dapat menurunkan resiko terjadinya stroke, penyakit jantung koroner, penyakit kronis ginjal (CKD), gagal jantung, dan kematian. Hubungan ini berlaku untuk seluruh tingkatan tekanan darah yang biasanya ditemui dalam praktek klinis. Tekanan darah sistolik merupakan prediktor kuat dan lebih konsisten pada kejadian penyakit kardiovaskuler seperti stroke daripada tekanan darah sistolik. (*Heart Foundation*, 2010). Hipertensi yang tidak diobati biasanya dikaitkan dengan kenaikan tekanan darah progresif. Kerusakan pembuluh darah dan ginjal dapat menjadi penyebab status pengobatan yang resisten. Resiko yang terkait dengan peningkatan tekanan darah terus menerus meningkat, dengan adanya peningkatan 2 mmHg tekanan darah sistolik akan berhubungan dengan 7% peningkatan resiko kematian akibat penyakit jantung iskemik dan 10% peningkatan resiko kematian akibat stroke (NICE, 2011).

2.2.2. Faktor Resiko

Faktor resiko terjadinya hipertensi terdiri atas:

- a. Faktor resiko yang tidak dapat diubah seperti umur, jenis kelamin dan keturunan.

- 1) Umur

Umur mempengaruhi terjadinya hipertensi. Dengan bertambahnya umur, resiko terkena hipertensi menjadi lebih besar sehingga prevalensi hipertensi di kalangan usia lanjut cukup tinggi, yaitu sekitar 40%, dengan kematian sekitar di atas 65 tahun. Pada usia lanjut, hipertensi terutama ditemukan hanya berupa kenaikan tekanan darah sistolik (Depkes, 2006).

- 2) Jenis kelamin

Pria lebih banyak mengalami kemungkinan menderita hipertensi daripada wanita. Hipertensi berdasarkan gender ini dapat pula dipengaruhi oleh faktor psikologis. Pada wanita seringkali dipicu oleh perilaku tidak sehat (merokok dan kelebihan berat badan), depresi, dan rendahnya status pekerjaan sedangkan pada pria lebih berhubungan dengan pekerjaan dan pengangguran (Zuraidah *et al.*, 2012).

- 3) Keturunan (genetik)

Apabila riwayat hipertensi didapati pada kedua orang tua, maka dugaan hipertensi essensial akan sangat besar. Demikian pula dengan

kembar monozigot (satu sel telur) apabila salah satunya adalah penderita hipertensi. Peran faktor genetik terhadap timbulnya hipertensi terbukti dengan ditemukannya kejadian bahwa hipertensi lebih banyak pada kembar monozigot daripada heterozigot (berbeda sel telur) (Zuraidah *et al.*, 2012).

b. Faktor resiko yang dapat diubah

1) Kegemukan (obesitas)

Prevalensi hipertensi pada obesitas jauh lebih besar. Resiko relatif untuk menderita hipertensi pada orang-orang gemuk lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan seorang yang badannya normal sedangkan pada penderita hipertensi ditemukan sekitar 20-33% memiliki berat badan lebih (Depkes, 2006).

2) Psikososial dan Stres

Stres diyakini memiliki hubungan dengan hipertensi. Hal ini diduga melalui aktivitas saraf simpatis yang dapat meningkatkan tekanan darah secara *intermitten*. Disamping itu juga dapat merangsang kelenjar anak ginjal melepaskan hormon adrenalin dan memacu jantung berdenyut lebih cepat serta lebih kuat, sehingga tekanan darah akan meningkat. Jika stres berlangsung cukup lama, tubuh akan berusaha mengadakan penyesuaian sehingga timbul kelainan organis. Gejala yang muncul berupa hipertensi atau penyakit maag. Stres dapat

meningkatkan tekanan darah untuk sementara waktu dan bila stres sudah hilang tekanan darah akan normal kembali (Irza, 2009).

3) Merokok

Zat-zat kimia beracun seperti nikotin dan karbon monoksida yang masuk ke dalam aliran darah dapat merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri serta mengakibatkan proses arteriosklerosis dan tekanan darah tinggi (Anggraini *et al.*, 2008).

4) Olahraga

Olahraga yang teratur dapat membantu menurunkan tekanan darah dan bermanfaat bagi penderita hipertensi ringan. Pada orang tertentu dengan melakukan olah raga aerobik yang teratur dapat menurunkan tekanan darah, tanpa perlu sampai berat badan turun (Depkes, 2006).

5) Konsumsi alkohol dan kafein

Konsumsi secara berlebihan alkohol dan kafein yang terdapat dalam minuman kopi, teh, soda akan meningkatkan resiko terjadinya hipertensi pada seseorang. Alkohol bersifat meningkatkan aktivitas saraf simpatis karena dapat merangsang sekresi *corticotrophin releasing hormone* (CRH) yang berujung pada peningkatan tekanan darah. Sementara kafein dapat menstimulasi jantung untuk bekerja lebih cepat sehingga mengalirkan lebih banyak cairan pada setiap detiknya (Anggraini *et al.*, 2008).

6) Konsumsi Garam Berlebihan

Garam menyebabkan penumpukan cairan dalam tubuh karena menarik cairan di luar sel agar tidak dikeluarkan, sehingga akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Irza, 2009).

7) Hiperlipidemia / Hiperkolesterolemia

Kelainan metabolisme lipid (lemak) yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL) dan atau penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah. Kolesterol merupakan faktor penting dalam terjadinya aterosklerosis yang mengakibatkan peninggian tahanan perifer pembuluh darah sehingga tekanan darah meningkat (Depkes, 2006).

2.2.3. Klasifikasi

Hipertensi berdasarkan penyebabnya dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu:

a. Hipertensi Primer atau Hipertensi Esensial

Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik) walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan. Terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi (Kemenkes RI, 2014).

b. Hipertensi Sekunder / Hipertensi Non Esensial

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya dapat diketahui antara lain kelainan pembuluh darah ginjal, gangguan

kelenjar tiroid (hipertiroid), penyakit kelenjar adrenal (hiperaldosteronisme), dan lain-lain (Depkes, 2006).

Menurut JNC 7, tekanan darah dibagi dalam empat klasifikasi yakni normal, prehipertensi, hipertensi *stage* satu, dan hipertensi *stage* dua (Tabel 3). Klasifikasi ini berdasarkan pada nilai rata-rata dari dua atau lebih pengukuran tekanan darah yang pemeriksaannya dilakukan pada posisi duduk dalam setiap kunjungan berobat (JNC 7, 2003).

Tabel 3. Klasifikasi Hipertensi (JNC 7, 2003)

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistol (mmHg)		Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Pre-Hipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi <i>Stage</i> 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi <i>Stage</i> 2	≥160	atau	≥100

2.2.4. Patofisiologi

Berbagai faktor dapat mempengaruhi konstriksi dan relaksasi pembuluh darah yang berhubungan dengan tekanan darah. Bila seseorang mengalami emosi yang hebat, maka sebagai respon korteks adrenal mengekskresi epinefrin yang menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, korteks adrenal mengekskresi kortisol dan steroid lainnya yang bersifat memperkuat respon vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi mengakibatkan penurunan aliran darah ke ginjal dan menyebabkan pelepasan renin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah oleh enzim *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) menjadi angiotensin II yaitu suatu vasokonstriktor kuat yang pada gilirannya akan merangsang sekresi

aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal yang dapat menyebabkan peningkatan volume intravaskuler. Semua faktor tersebut cenderung mencetus keadaan hipertensi (Tjay & Rahardja, 2002).

2.2.5. Diagnosis

Diagnosis hipertensi diperoleh melalui anamnesis mengenai keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, pemeriksaan fisik; pemeriksaan funduskopi pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT); pemeriksaan lengkap jantung dan paru-paru; pemeriksaan abdomen untuk melihat pembesaran ginjal, massa intraabdominal, dan pulsasi aorta yang abnormal; palpasi ekstremitas bawah untuk melihat adanya edema dan denyut nadi serta penilaian neurologis (Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Depkes, 2006).

Pengukuran tekanan darah pasien pada kunjungan awal dan pengukuran berulang dapat dilakukan di rumah. Kategori yang didapatkan jika sistolik menunjukkan angka pada kisaran 120-139 mmHg atau 80-89 mmHg pada diastolik adalah prehipertensi. Kategori yang didapatkan jika sistolik menunjukkan angka pada kisaran 140-159 mmHg atau 90-99 mmHg pada diastolik menunjukkan hipertensi tingkat 1 dan jika angka kisaran ≥ 160 mmHg pada sistolik atau ≥ 100 mmHg pada diastolik menunjukkan hipertensi tingkat 2. Pada hipertensi urgensi yaitu dalam pengukuran tekanan darah didapatkan $\geq 180/110$ mmHg, pasien dapat diberikan pengobatan segera atau dalam beberapa hari, tergantung pada situasi klinis

dan komplikasi yang hadir. Jika lebih besar dari 210/120 mmHg, pengobatan segera dibenarkan (JNC 7, 2003).

Ketika membuat diagnosis hipertensi, penting untuk mempertimbangkan obat dan penyebab lain yang akan meningkatkan tekanan darah pasien. Penggunaan obat-obatan (*adrenal steroids*, estrogen, simpatomimetik, NSAID, dan penekan nafsu makan), penggunaan alkohol, obat-obatan terlarang (kokain dan stimulan lainnya), dan adanya *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dianggap sebagai penyebab potensial dari tekanan darah tinggi (Group Health, 2014).

Selain pemeriksaan fisik diperlukan juga tes laboratorium dan prosedur diagnostik lainnya. Tes laboratorium meliputi urinalisis rutin, *Blood Ureum Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum, pengukuran kadar elektrolit, pemeriksaan kadar glukosa darah, pemeriksaan kadar kolesterol dan trigliserida serta pemeriksaan kadar asam urat. Prosedur diagnostik lain seperti rontgen bagian dada (elektrokardiografi) juga diperlukan untuk melihat keadaan jantung dan pembuluh darah aorta serta memberikan informasi tentang status kerja jantung (Irza, 2009).

2.2.6. Komplikasi

Heart Foundation dalam *Guide to Management of Hypertension* menjelaskan pada tabel 4 terkait kondisi klinis yang disebabkan hipertensi yang terdiri dari diabetes, penyakit kardiovaskuler, jantung koroner, gagal

jantung kronis, penyakit ginjal kronis, penyakit aorta serta penyakit arteri perifer.

Tabel 4. Komplikasi Hipertensi Terkait Kondisi Klinis (*Heart Foundation*, 2010).

Komplikasi	Kriteria / Jenis
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Dewasa dengan diabetes berusia > 60 tahun • Dewasa dengan diabetes dan mikroalbuminuria (> 20 µg/menit atau albumin dalam urin: kreatinin rasio > 2,5 mg/mmol (laki-laki), > 3,5 mg/mmol (perempuan))
Penyakit serebrovaskular	<ul style="list-style-type: none"> • Stroke iskemik • <i>Cerebral haemorrhage</i> • <i>Transient ischaemic attack</i>
Penyakit jantung koroner	<ul style="list-style-type: none"> • Infark miokard • Angina • <i>Coronary revascularization</i>
Gagal jantung kronis	
Penyakit ginjal kronis	<ul style="list-style-type: none"> • Nefropati diabetik • Glomerulonefritis • Penyakit ginjal hipertensi
Penyakit aorta	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dissecting aneurysm</i> • <i>Fusiform aortic aneurysm</i>
Penyakit arteri perifer	(diagnosis klinis atau ABI < 0,9)
Hiperkolesterolemia	Serum kolesterol total > 7,5 mmol / L
Riwayat keluarga:	Penyakit kardiovaskular premature
Diagnosis sebelumnya	<i>Familial hypercholesterolaemia</i>

Heart Foundation dalam *Guide to Management of Hypertension* juga menjelaskan (Tabel 5) penyakit akhir organ yang disebabkan hipertensi seperti hipertrofi ventrikel kiri, mikroalbuminuria, penyakit ginjal kronik, dan penyakit pembuluh darah.

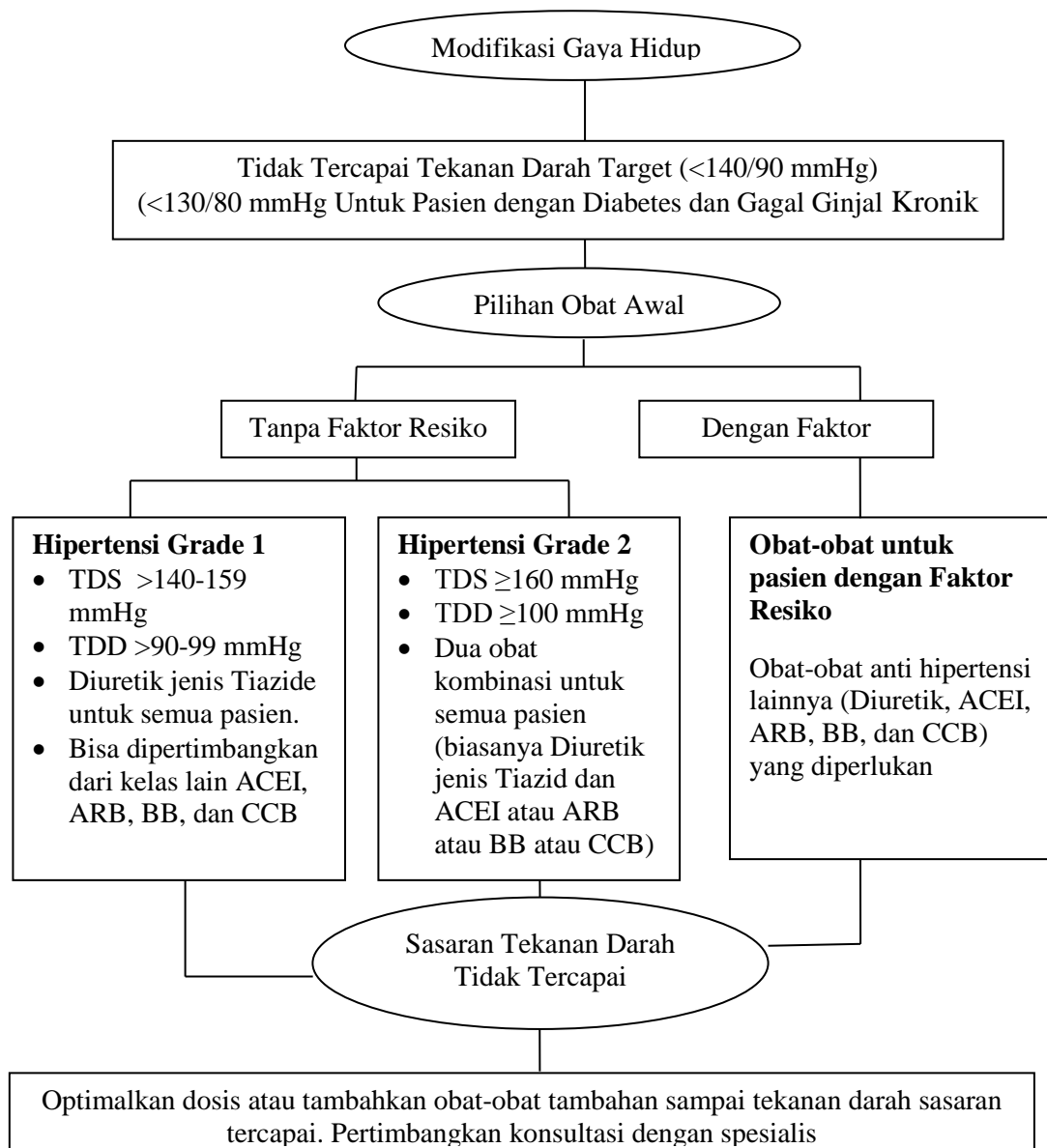
Tabel 5. Komplikasi Hipertensi pada Penyakit Organ Akhir (*Heart Foundation, 2010*)

Komplikasi	Kriteria diagnosis
Hipertrofi ventrikel kiri	(Didiagnosis dengan elektrokardiogram, ekokardiogram)
Mikroalbuminuria	Ditetapkan dengan keadaan berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Albumin: rasio kreatinin ≥ 2.0 mg/mmol (laki-laki) atau $\geq 2,5$ mg/mmol (perempuan) pada tes skrining sampel urin • Laju ekskresi albumin dalam urin 24 jam ≥ 20 mg / menit
Penyakit ginjal kronik	Mencakup salah satu kriteria berikut : <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria dengan rasio protein/ kreatinin ≥ 30 mg / mmol pada tes sampel urin atau protein urin > 300 mg/hari pada sampel urin sewaktu • Laju filtrasi glomerulus (eGFR) < 60 mL/menit / 1.73m
Penyakit pembuluh darah	<ul style="list-style-type: none"> • Plak aterosklerotik terlihat jelas pada USG atau radiologi • Hipertensif retinopati (<i>grade</i> II atau lebih besar)

2.3. Terapi Farmakologis

2.3.1. Algoritma

The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) memberikan gambaran algoritma dalam tatalaksana hipertensi, seperti tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Algoritma Tatalaksana Hipertensi
(Sumber: *The Seventh Report of the Joint National Committee* tahun 2003)

2.3.2. Obat Antihipertensi Oral

Semua kelas obat antihipertensi, seperti *angiotensin converting enzim inhibitor* (ACEI), *angiotensin reseptor blocker* (ARB), *beta-blocker* (BB), *Calcium channel bloker* (CCB), dan diuretik jenis tiazide dalam percobaan klinik terbukti dapat menurunkan komplikasi hipertensi yang berupa kerusakan organ target. Diuretik jenis tiazide merupakan dasar pengobatan antihipertensi pada hampir semua hasil percobaan. Diuretik meningkatkan khasiat penggunaan regimen obat antihipertensi kombinasi yang dapat digunakan dalam mencapai tekanan darah target, dan lebih bermanfaat jika dibandingkan dengan agen obat antihipertensi lainnya. Obat diuretik jenis tiazid harus digunakan sebagai pengobatan awal pada semua pasien dengan hipertensi, baik penggunaan secara tunggal maupun secara kombinasi dengan satu kelas antihipertensi lainnya (ACEI, ARB, BB, CCB) yang memperlihatkan manfaat penggunaannya pada hasil percobaan random terkontrol (JNC 7, 2003).

Pemberian obat antihipertensi secara monoterapi dapat diberikan sebagai terapi inisial untuk hipertensi ringan dengan faktor resiko kardiovaskuler rendah yang diberikan dosis rendah sesuai obat yang dipilih. Untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan, dosis dapat dinaikkan sampai dosis penuh atau diganti dengan obat yang mempunyai target tekanan darah yang berbeda. Bila masih belum tercapai target yang diinginkan dapat ditambah dua sampai tiga macam obat. Terapi kombinasi dua jenis obat dosis kecil diberikan untuk terapi inisial pada hipertensi

tingkat dua ke atas dengan faktor resiko tinggi atau sangat tinggi. Apabila dengan dua macam obat target tekanan tidak tercapai dapat diberikan tiga macam obat antihipertensi (Mancia *et al.*, 2013).

The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) memberikan penjelasan mengenai jenis-jenis obat antihipertensi yang terdiri dari diuretik tiazid, loop diuretik, diuretik hemat kalium, *aldosteron reseptor blocker*, *beta blocker*, *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, *calcium channel blocker*, dan *alpha blocker* yang terdapat dalam tabel lampiran 2. Pada tabel lampiran 2 terdapat pemaparan nama obat serta dosis dan frekuensi penggunaan dari masing jenis-jenis obat antihipertensi. JNC 7 juga memberikan penjelasan mengenai kombinasi obat antihipertensi tetap yang terdapat pada tabel lampiran 3. Tabel tersebut dilengkapi dengan dosis kombinasi tetap serta nama dagang kombinasi obat antihipertensi (JNC 7, 2003).

2.3.2.1. Diuretik Tiazid

Obat ini bekerja dengan meningkatkan ekskresi natrium oleh ginjal dan memiliki beberapa efek vasodilator. Efek samping utama obat ini seperti hipokalemia, hiperglikemia, dan hiperurisemia. Kemungkinan masalah ini dapat dikurangi dengan menggunakan dosis rendah (misalnya 12,5 mg atau 25 mg *hydrochlorothiazide* atau *chlorthalidone*) atau dengan menggabungkan diuretik ini dengan ACEI atau ARB yang telah terbukti dapat mengurangi perubahan metabolik. Menggabungkan diuretik dengan agen hemat kalium juga membantu mencegah hipokalemia

(Weber *et al.*, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat diuretik tiazid yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 6.

Tabel 6. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat Diuretik Tiazid yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Klortalidone	Tablet	50 mg,
Hidroklorotiazid	Tablet	12,5 mg, 25 mg, 50 mg
Indapamide	Tablet	1,5 mg

2.3.2.2. Diuretik Loop

Diuretik ini secara selektif menghambat reabsorpsi NaCl di Cabang Ascenden Tebal (CAT) karena segmen ini memiliki kapasitas absorpsi NaCl yang besar dan efek diuretiknya tidak dibatasi asidosis. Jenis obat prototipe yang termasuk dalam kelompok ini adalah furosemid, asam etakrinat, bumetanid dan torsemid. Diuretik *loop* cepat diabsorpsi dan dieleminasi oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus. Diuretik *loop* menghambat NKCC² yakni transporter Na⁺/K⁺/2Cl⁻ di lumen dalam cabang ascenden tebal ansa Henle. Dengan menghambat transporter ini, diuretik *loop* menurunkan reabsorpsi NaCl dan juga mengurangi potensial positif di lumen akibat siklus kembali K⁺. Penggunaan berkepanjangan dapat menyebabkan hipomagnesium yang signifikan pada beberapa pasien. Pada gangguan yang menyebabkan hiperkalsemia, ekskresi Ca²⁺ dapat ditingkatkan dengan pemberian kombinasi diuretik *loop* dan infus (Katzung, 2010). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat diuretik *loop* yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 7.

Tabel 7. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat Diuretik Loop yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Furosemide	Tablet	40 mg
	Injeksi	10 mg/ ml ampul @ 2 ml
		20 mg/ ml ampul @ 2 ml

2.3.2.3. Diuretik Hemat Kalium

Diuretik ini mencegah sekresi K^+ dengan melawan efek aldosteron pada tubulus colligens renalis kortikal dan bagian distal akhir. Inhibisi dapat terjadi melalui antagonisme farmakologi langsung pada reseptor mineralokortikoid (spironolakton dan eplerenon) atau inhibisi influk Na^+ melalui kanal ion di membran lumen (amilorid, trimteren). Pasien insufisiensi ginjal kronik sangat rentan terkena dan tidak boleh sering diterapi menggunakan diuretik ini. Penggunaan kombinasi dengan diuretik lain yang melemahkan sistem renin-angiotensin (penyekat β atau penghambat ACE) meningkatkan kemungkinan hiperkalemia. Pasien penyakit hati dapat memiliki metabolisme triamteren dan spironolakton yang terganggu sehingga dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan hati-hati (Katzung, 2010). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat diuretik hemat kalium yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 8.

Tabel 8. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat Diuretik Hemat Kalium yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014).

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Amiloride	Tablet	50 mg
Spironolakton	Tablet	25 mg, 100 mg

2.3.2.4. β Blocker

Obat ini berkerja menghambat persyarafan simpatetik menuju organ jantung. Direkomendasikan sebagai agen antihipertensi lini pertama. β Blocker ini juga digunakan dalam terapi hipertensi karena menurunkan frekuensi denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan enzim renin dari ginjal. Semuanya melibatkan penghambatan pada reseptor β_1 adrenergik. Selain itu, obat ini juga digunakan pada terapi angina pectoris, disritmia jantung, infark miokardial, dan migrain yang pada umumnya sering dikombinasikan dengan penggunaan diuretik. Efek samping yang terkadang terjadi pada penggunaan obat ini adalah takikardia, memperburuk asma dan diabetes, efek gangguan sistem saraf pusat (kemalasan, depresi mental, insomnia, mimpi buruk), dan efek sistem gastrointestinal (diare, sembelit, mual, dan muntah) (Bonini, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat β Blocker yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 9.

Tabel 9. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat β Blocker yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Propranolol HCl	Tablet	10 mg, 40 mg
Atenolol	Tablet	50 mg, 100 mg
Bisoprolol	Tablet	5 mg

2.3.2.5. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

Angiotensin-converting enzyme (ACE) merupakan enzim penting dalam sistem renin-angiotensin. Enzim ini mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II pada permukaan sel endotelium. Penghambatan pada enzim ini menghasilkan vasodilatasi yang akan menurunkan resistensi

vaskuler sehingga menurunkan tekanan darah dan menurunkan sekresi aldosteron. Kejadian tersebut akan menurunkan volume darah sehingga menurunkan beban akhir jantung (*afterload*). Secara klinik, ACEI digunakan dalam penanganan hipertensi, gagal jantung, infark miokardial pasien dengan resiko iskemia jantung, diabetes nefropati, dan gangguan ginjal progresif. Obat ini tidak mempengaruhi kadar glukosa darah sehingga tepat bila digunakan pada pasien diabetes yang mengalami hipertensi. Efek samping obat ini adalah sakit kepala, nyeri lambung, kebingungan, impotensi (Nugroho, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat ACEI yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 10.

Tabel 10. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat ACEI yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Kaptopril	Tablet	12.5 mg, 25 mg, 50 mg
Lisinopril	Tablet	5 mg, 10 mg
Ramipril	Tablet	1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg
Imidapril	Tablet	5 mg, 10 mg
Perindopril Arginine	Tablet	5 mg

2.3.2.6. *Antagonis Reseptor Angiotensin II*

Obat ini beraksi menghambat reseptor angiotensin II. Secara teori, obat ini lebih menguntungkan dibandingkan ACEI karena tidak menghasilkan efek samping batuk kering. Disamping itu, pembentukan angiotensin II sebenarnya tidak hanya tergantung oleh ACE, namun juga bisa karena kimase yang tidak dihambat oleh ACEI (Weber *et al.*, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat *Antagonis Reseptor Angiotensin II* yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 11.

Tabel 11. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat *Antagonis Reseptor Angiotensin II* yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Valsartan	Tablet	80 mg, 160 mg
Irbesartan	Tablet	150 mg, 300 mg
Telmisartan	Tablet	80 mg
Candesartan Cilexetil	Tablet	8 mg, 16 mg

2.3.2.7. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Obat ini menghambat influks ion kalsium pada kanal ion kalsium (*voltage-gated calcium channels*) di pembuluh darah dan otot jantung. Ada dua jenis utama dari CCB yaitu *dihidropiridin* (amlodipine dan nifedipine) dan *nondihydropyridines* (diltiazem dan verapamil). Efek samping utama pada CCB adalah edema perifer yang terlihat menonjol pada dosis tinggi. *Calcium channel blocker (CCB)* memiliki efek penurunan tekanan darah yang kuat, terutama bila dikombinasikan dengan *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)* atau *angiotensin receptor blockers (ARB)* (Weber *et al.*, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat CCB yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 12.

Tabel 12. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat CCB yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Nifedipine	Tablet	10 mg, 20 mg, 30 mg
Amlodipine bersilat	Tablet	5 mg
Amlodipine maleat	Tablet	5 mg, 10 mg
Verapamil	Tablet	80 mg
Diltiazem	Kapsul	100 mg, 200 mg
	Injeksi	25 mg / 5ml, vial @ 5ml 50 mg, ampul @ 5 ml
Nikardipin Hidroklorida	Injeksi	10 mg / 10 ml, ampul @ 5 ml
Nimodipine	Tablet	30 mg
	Infus	10 mg / 50 ml, botol @ 5 ml

2.3.2.8. α -Blockers

Obat ini bekerja dengan memblok reseptor α adrenergik. Persyarafan simpatetik pada pembuluh darah melibatkan reseptor α -1 adrenergik. Aktivasi pada reseptor ini mengakibatkan vasokonstriksi sehingga meningkatkan resistensi perifer yang selanjutnya akan meningkatkan tekanan darah baik vena maupun arteri. Obat α 1-blocker atau antagonis reseptor α -1 menyebabkan vasodilatasi. Contoh obat yang selektif menghambat reseptor α -1 adalah prazosin sedangkan fentolamin dan fenoksibenzamin merupakan obat non-selektif α -blocker. Carvedilol dan labetalol (α dan β blocker) merupakan obat vasodilator yang aksinya tidak selektif pada reseptor α dan β adrenergik. Obat α -blocker digunakan dalam terapi hipertensi, penyakit Raynaud dan skleroderma (Nugroho, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat α -Blockers yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 13.

Tabel 13. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat α -Blockers yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Doxazosin	Tablet	1 mg
Terazosin	Tablet	1 mg

2.3.2.9. Central Blocker

Obat ini bekerja dengan menurunkan penghantaran syaraf simpatetik sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah. Contoh obat adalah klonidin, metildopa, dan guanabenz. Klonidin merupakan agonis reseptor α_2 adrenergik yang berfungsi menghambat penghantaran syaraf simpatetik (menghambat pelepasan norepinefrin). Metildopa ketika dalam tubuh diambil oleh syaraf simpatetik, lalu diubah menjadi substrat palsu α -metilnorepinefrin yang tidak dapat dimetabolisme oleh Monoamine oxidase (MAO). Akumulasi substrat norepinefrin palsu tersebut menyebabkan pengeluaran norepinefrin dalam vesikel penyimpanan dan norepinefrin kemudian dapat didegradasi oleh MAO (reaksi deaminase) (Nugroho, 2011). Adapun jenis, dosis dan sediaan obat *Central Blocker* yang beredar di pasaran yang tercantum dalam tabel 14.

Tabel 14. Jenis, Sediaan dan Dosis Sediaan Obat *Central Blockers* yang Beredar di Pasaran (UBM Medica Asia, 2014)

Jenis Obat	Sediaan	Dosis Sediaan
Clonidine	Tablet	0,075 mg, 0,15 mg,
	Injeksi	Ampul 0,15 mg/ml
Metildopa	Tablet	250 mg
Reserpine	Tablet	0,1 mg, 0,25 mg

2.3.3. Penyakit Penyerta pada Hipertensi

Penderita hipertensi memerlukan penanganan yang tepat sebelum berkomplikasi ke penyakit lainnya seperti gagal jantung, infark miokard, penyakit jantung koroner, dan penyakit ginjal yang akhirnya dapat berakhir pada kerusakan organ. Keadaan hipertensi yang disertai dengan penyakit penyerta ini membutuhkan obat antihipertensi yang tepat berdasarkan pada hasil percobaan klinis. Penanganan dengan menggunakan kombinasi obat memungkinkan untuk digunakan. Penentuannya disesuaikan dengan penilaian pengobatan sebelumnya dan tolerabilitas obat serta target tekanan darah yang harus dicapai. Rangkuman penggunaan obat-obat hipertensi pada beberapa penyakit penyerta dapat dilihat pada tabel 15 (JNC 7, 2003).

Tabel 15. Pedoman Penggunaan Beragam Obat Antihipertensi pada Pasien Dengan Faktor Resiko (Penyakit yang menyertai) (JNC 7, 2003)

Faktor Resiko Indikasi (Penyakit yang Menyertai)*	Rekomendasi Obat [#]						Dasar Percobaan Klinik [@]
	Diuretik	BB	ACEI	ARB	CCB	Aldo ANT	
Gagal Jantung	√	√	√	√		√	ACC/AHA <i>Heart Failure Guideline</i> , MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Infark Post-miokard		√	√			√	ACC/AHA <i>Post-MI Guideline</i> , BHAT, SAVE, <i>Capricorn</i> , EPHEBUS
Resiko Tinggi PJK	√	√	√		√		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE
Diabetes	√	√	√	√	√		NKF-ADA <i>Guideline</i> , UKPDS, ALLHAT
Gagal Ginjal Kronik			√	√			NKF <i>Guideline</i> , <i>Captopril Trial</i> , RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Pencegahan Stroke Berulang	√		√				PROGRESS

Keterangan:

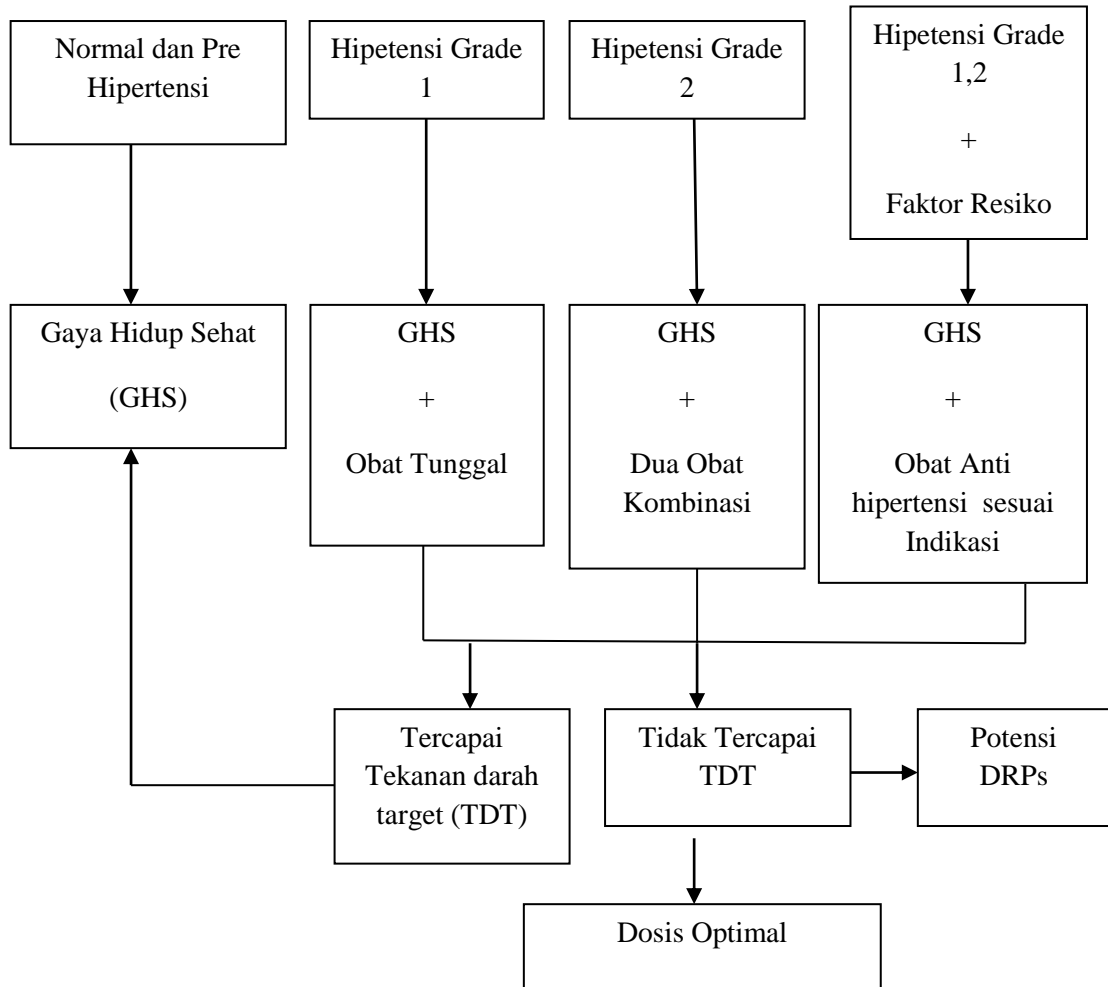
*Faktor resiko yang menjadi indikasi penggunaan obat antihipertensi berdasarkan pada keuntungan yang didapatkan dari penelitian atau pedoman klinik yang ada; faktor resiko ini dikelola sejalan dengan tekanan darah.

#Singkatan obat : ACEI: *Angiotensin Converting Enzim Inhibitor*; ARB: *Angiotensin receptor blocker*; Aldo ANT: *Aldosterone Antagonis*; BB: *Beta-Blocker*; CCB: *Calcium Channel Blocker*.

@Keadaan dari setiap percobaan klinik memperlihatkan keuntungan spesifik dari setiap kelas obat-obat antihipertensi

2.4. Kerangka Teori

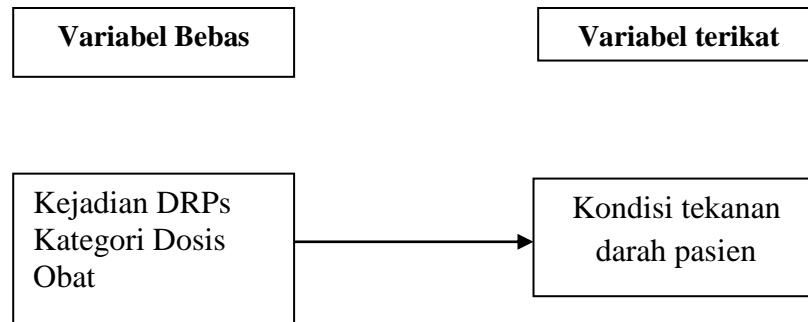
Untuk menguraikan tinjauan pustaka sebagai dasar mengembangkan kerangka konsep penelitian, maka dibuat kerangka teori yang dijelaskan pada gambar 2.



Gambar 2. Diagram Kerangka Teori
(Sumber: *The Seventh Report of the Joint National Committee* tahun 2003; Gumi *et al.*, 2013)

2.5. Kerangka Konsep

Untuk menguraikan hubungan antara konsep satu terhadap konsep lainnya, atau variabel satu dengan variabel yang lain dari masalah yang ingin diteliti, maka dibuat kerangka konsep yang dijelaskan pada gambar 3.



Gambar 3. Diagram Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Hipotesis yang digunakan pada penelitian yaitu sebagai jawaban semesta dari pertanyaan penelitian yaitu sebagai berikut:

“Adanya hubungan *Drug Related Problems* (DRPs) dengan kategori dosis yang didasari dengan standar *The Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC 7) dengan kondisi tekanan darah pasien hipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Jenderal Ahmad Yani.”