

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah arteri yang terus meningkat (Dipiro *et al*, 2015). Hipertensi secara umum didefinisikan sebagai kondisi dimana tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg (JNC 8, 2014).

II.1.1 Etiologi Hipertensi

Faktor resiko hipertensi adalah umur, jenis kelamin, dan riwayat keluarga (faktor resiko yang tidak dapat di ubah), kebiasaan mengkonsumsi garam, obesitas, kurang aktifitas fisik, dan stress (Kemenkes RI.,2014)

II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi hipertensi primer (hipertensi esensial) dan hipertensi sekunder.

a. Hipertensi primer

Hipertensi Primer/Hipertensi Esensial 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 yang diketahui penyebabnya. Pada sekitar 5-10% penderita hipertensi, penyebabnya adalah gagal ginjal (Kemenkes RI.,2014).

Klasifikasi tekanan darah oleh AHA (America Heart Association) untuk pasien dewasa (umur >18 tahun).berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis dapat dilihat pada tabel II.1 sebagai berikut

Klasifikasi tekanan darah menurut AHA (America Heart Association) adalah sebagai berikut :

Tabel II. 1. Klasifikasi Hipertensi (AHA)

KLASIFIKASI	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	<120	< 80
Elevated	120-129	<80
stage I	130-139	80-89
stage II	≥ 140	90

Hipertensi krisis (TD> 180/120 mmHg) dapat dikategorikan sebagai hipertensi darurat (peningkatan TD ekstrim dengan kerusakan organ target akut atau progresif) atau hipertensi urgensi (peningkatan TD tinggi tanpa cedera organ target akut atau progresif) (Dipiro *et al.*, 2015)

II.1.3 Patofisiologi

Hipertensi dapat disebabkan oleh penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari penyebab yang tidak diketahui (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder (<10% kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis (CKD) atau penyakit renovaskular. Kondisi lain adalah sindrom Cushing, koarktasio aorta, apnea tidur obstruktif, hiperparatiroidisme, pheochromocytoma, aldosteronisme primer, dan hipertiroidisme. Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), amfetamin, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin, dan venlafaxine (Dipiro *et al.*, 2015).

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap pengembangan hipertensi primer meliputi:

1. Kelainan humoral yang melibatkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia.
2. Gangguan pada SSP, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor.
3. Kelainan pada proses autoregulasi ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan penyempitan arteriol;
4. Kekurangan dalam sintesis zat vasodilatasi dalam endotelium vaskular (prostasiklin, bradikinin, dan nitrat oksida) atau zat vasokonstriktor berlebihan (angiotensin II, endothelin I);

5. Asupan natrium tinggi dan peningkatan penghambatan hormon natriuretik beredar pada transportasi natrium intraselular, menghasilkan peningkatan reaktivitas vascular dan terjadinya kenaikan tekanan darah
6. Peningkatan konsentrasi intraselular kalsium, menyebabkan fungsi otot polos vaskular yang berubah dan meningkatkan resistensi vaskular perifer.

Penyebab utama kematian adalah kecelakaan serebrovaskular, kejadian kardiovaskular, dan gagal ginjal. Kemungkinan kematian dini berkorelasi dengan tingkat keparahan peningkatan tekanan darah. (Dipiro *et al.*, 2015).

II.1.4 Gejala klinis

Pasien dengan hipertensi primer tanpa komplikasi biasanya asimtomatik pada awalnya. Pasien dengan hipertensi sekunder mungkin memiliki gejala gangguan yang mendasarinya. Pasien dengan pheochromocytoma mungkin mengalami sakit kepala, berkeringat, takikardia, dan hipotensi ortostatik. Dalam aldosteronisme primer, hipokalemik gejala kram otot dan kelemahan mungkin ada. Pasien dengan Cushing sindrom mungkin memiliki kenaikan berat badan, poliuria, edema, ketidakteraturan menstruasi, berulang jerawat, atau kelemahan otot di samping fitur klasik (wajah bulan, punuk kerbau, dan hirsutisme) (Dipiro *et al.*, 2015).

II.1.5 Penatalaksanaan Non Farmakologi

Modifikasi gaya hidup: penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, adopsi diet untuk menghentikan Hipertensi makan rencana,

diet pembatasan natrium idealnya hingga 1,5 g / hari (3,8 g / hari natrium klorida), aktivitas fisik aerobik teratur, konsumsi alkohol sedang (dua atau lebih sedikit minuman per hari), dan berhenti merokok. Modifikasi gaya hidup saja sudah cukup untuk sebagian besar pasien dengan prehipertensi tetapi tidak adekuat untuk pasien dengan hipertensi dan faktor risiko kardiovaskular tambahan atau kerusakan organ target yang berhubungan dengan hipertensi. (Dipiro *et al.*, 2015).

II.1.5 Penatalaksanaan Farmakologi

Pemilihan obat awal tergantung pada tingkat peningkatan tekanan darah dan keberadaan indikasi yang meyakinkan untuk obat yang dipilih.

- a. Inhibitor Angiotensin-converting enzyme (ACE), bloker reseptor angiotensin II (ARB), calcium channel blockers (CCBs), dan diuretik tiazid adalah pilihan lini pertama yang dapat diterima.
- b. β -Blocker digunakan baik untuk mengobati indikasi menarik tertentu atau sebagai terapi kombinasi dengan obat antihipertensi lini pertama untuk pasien tanpa indikasi yang kuat (Tabel 10-2).
- c. Sebagian besar pasien dengan hipertensi tahap 1 harus diobati awalnya dengan obat antihipertensi lini pertama atau kombinasi dua obat. Terapi kombinasi (Dipiro *et al.*, 2015).

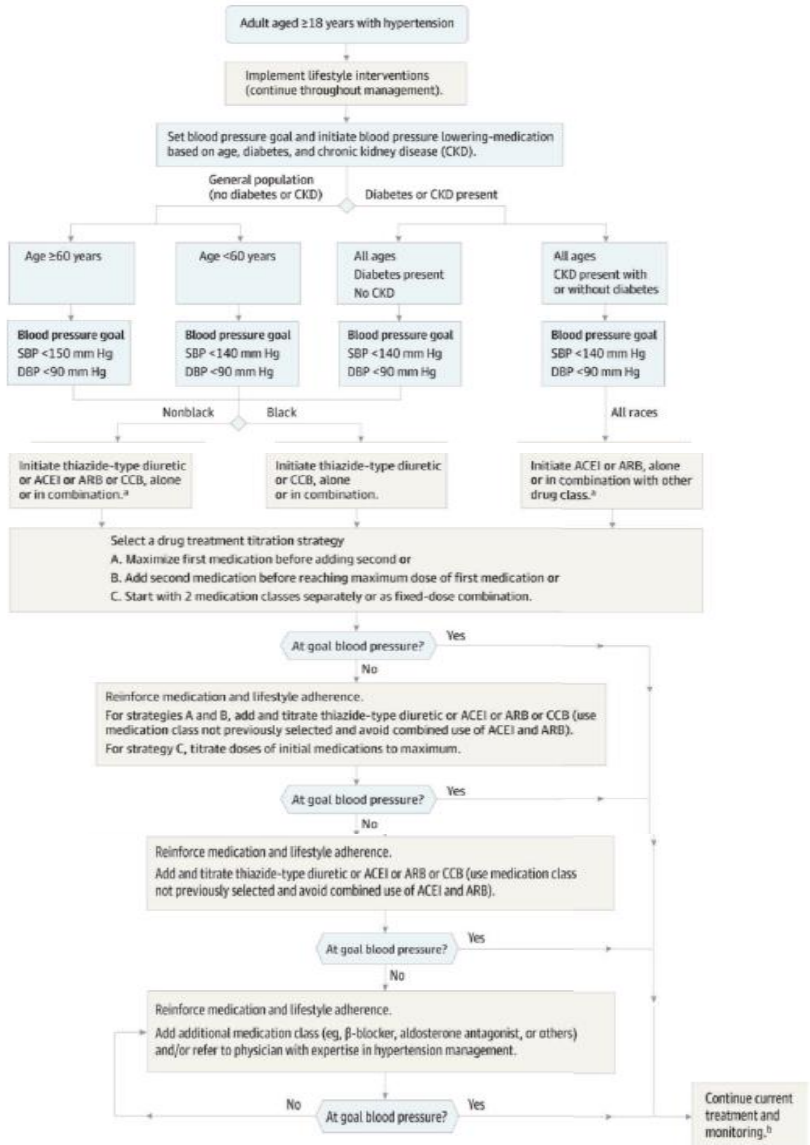
II.1.6 Terapi Hipertensi

Terapi hipertensi secara farmakologi lebih dianjurkan untuk tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg. Keberhasilan terapi yang dicapai untuk terapi

farmakologi yaitu dapat menurunkan tekanan darah sistolik 10-12 mmHg dan tekanan darah diastolik yang dicapai turun sekitar 5-6 mm. Beberapa prinsip dasar terapi farmakologi yang perlu diperhatikan untuk menjaga kepatuhan dan meminimalisasi efek samping, yaitu (PERKI.,2015) :

- a) Bila memungkinkan, berikan obat dosis tunggal
- b) Berikan obat generic (non-paten) bila sesuai dan dapat mengurangi biaya
- c) Berikan obat pada pasien usia lanjut (diatas usia 80 tahun) seperti pada usia 55 – 80 tahun, dengan memperhatikan faktor komorbid
- d) Jangan mengkombinasikan angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i) dengan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs)
- e) Berikan edukasi yang menyeluruh kepada pasien mengenai terapi farmakologi
- f) Lakukan pemantauan efek samping obat secara teratur

Algoritma tatalaksana hipertensi yang direkomendasikan berbagai guidelines memiliki persamaan prinsip, dan dibawah ini adalah algoritme tatalaksana hipertensi secara umum, yang disadur dari



Gambar II. 1. Algoritma terapi Hipertensi menurut JNC 8

Tabel II. 3. Penggolongan tujuan tekanan darah penderita hipertensi dengan kondisi tertentu berdasarkan Guidline the Eighth Joint National Commite (*JNC 8*)

Golongan	Tekanan darah (sistol/diastol)
<60 tahun	<140/90 mmHg
>60 tahun	<150/90 mmHg
Pasien dengan penyakit ginjal kronik	<140/90 mmHg
Pasien dengan penyakit diabetes	<140/90 mmHg

II.1.7 Golongan obat antihipertensi

1) ACEi (*Angiotensin converting enzyme inhibitors*)

ACE inhibitor memblokir konversi angiotensin I menjadi angiotensin II Contoh : Captopril, Lisinopril, Ramipril

2) ARB (*Angiotensin II receptor blockers*)

ARB langsung memblokir reseptor angiotensin II

Contoh : Candesartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan

3) β -Blocker

β -Blocker hanya dianggap sebagai agen lini pertama yang tepat untuk mengobati indikasi spesifik yang memaksa (misalnya, *post infark miokard*, penyakit arteri koroner). mekanisme hipotensi mungkin melibatkan penurunan curah jantung melalui efek chronotropic dan

inotropik negatif pada jantung dan penghambatan pelepasan renin dari ginjal

Contoh: *Bisoprolol* ,*Propranolol*

4) *Calcium channel blockers* (CCBs)

menyebabkan relaksasi otot jantung dan otot polos dengan menghalangi saluran kalsium yang peka terhadap tegangan, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan tekanan darah.

5) Diuretik

Secara akut, diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Pengurangan volume plasma dan volume stroke yang terkait dengan diuresis menurunkan curah jantung dan tekanan darah (Dipiro.*et al*, 2015).

a) Diuretik tiazid

Diuretik tiazid adalah jenis diuretik yang disukai untuk sebagian besar pasien hipertensi. Diuretik thiazid memobilisasi natrium dan air dari dinding arteriolar, yang dapat berkontribusi penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan menurunkan tekanan darah.

Contoh : *Hydrochlorothiazide* (Dipiro.*et al*, 2015).

b) Loop diuretic

Loop diuretik lebih kuat untuk menginduksi diuresis tetapi tidak merupakan antihipertensi yang ideal kecuali jika bantuan edema juga diperlukan.

Contoh : *Furosemide* (Lasix)

c) Diuretik hemat kalium

diuretik hemat kalium adalah antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri dan memberikan efek aditif minimal bila dikombinasikan dengan diuretik thiazide atau loop. Diuretic hemat kalium ini penggunaan utama adalah dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk menangkal pemborosan kalium properti.

Contoh : Hemat Kalium *Spironolactone* (Dipiro.et al, 2015)

6) α_1 -Receptor Blockers

penghambat reseptor α_1 selektif yang menghambat penyerapan katekolamin dalam sel otot polos pembuluh darah tepi, yang menghasilkan vasodilatasi sehingga menyebabkan tekanan darah menurun.

Contoh : *Prazosin, terazosin, and doxazosin* (Dipiro.et al, 2015)

7) *Direct Renin Inhibitor*

Penghambat Renin Langsung memblokir RAAS (*Renin angiotensin aldosteron system*) pada titik aktivasi, sehingga mengurangi aktivitas renin plasma dan tekanan darah.

Contoh : *Aliskiren*

8) *Central α_2 -Agonists*

merangsang reseptor α -adrenergik di otak, yang mengurangi aliran simpatis dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Akibatnya, ada penurunan denyut jantung.

Contoh : *Clonidine, guanabenz, guanfacine, dan methyldopa*

9) *Direct Arterial Vasodilators*

Vasodilator Arteri Langsung menyebabkan relaksasi otot polos arteriol langsung. Aktivasi kompensasi refleks baroreseptor menghasilkan peningkatan aliran simpatis dari pusat vasomotor, peningkatan denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan renin. Akibatnya, efektivitas hipotensi vasodilator

Contoh : *Hidralazin dan minoksidil*

a) Tatalaksan

Tujuan utama terapi hipertensi adalah mencapai dan mempertahankan target tekanan darah. Target nilai tekanan darah yang direkomendasikan dalam JNC VIII yaitu :

1. Pasien usia ≥ 60 tahun < 150/90 mmHg
2. Pasien usia < 60 tahun < 140/90 mmHg
3. Pasien dengan diabetes < 140/90 mmHg
4. Pasien dengan penyakit ginjal kronis < 140/90 mmHg

Petunjuk dari JNC VIII merekomendasikan termasuk mereka yang diabetes, terapi antihipertensi awal sebaiknya mencakup diuretic tipe thiazide, CCB, ACEI, atau ARB. Pada populasi dengan penyakit

ginjal kronik, terapi antihipertensi awal sebaiknya mencakup ACEI dan ARB untuk meningkatkan outcome ginjal. Hal ini berlaku untuk semua pasien penyakit ginjal kronik dengan atau tanpa hipertensi. Jika dalam satu bulan target tekanan darah belum tercapai, maka tindakan selanjutnya yaitu dapat memilih Antara meningkatkan dosis obat pertama atau meambahkan obat lain sebagai terapi kombinasi. Obat yang digunakan sesuai dengan rekomendasi yaitu thiazide, ACEI, ARB, atau CCB. Namun, ARB dan ACEI sebaiknya tidak dikombinasikan. Jika dengan dua obat target tekanan darah belum tercapai, maka dapat diberikan obat ketiga secara titrasi. Pada masing-masing tahap perlu terus dipantau perkembangan tekanan darahnya serta bagaimana terapi dijalankan, termasuk kepatuhan pasien. jika perlu lebih dari tiga obat atau obat yang direkomendasikan tersebut tidak dapat diberikan, dapat digunakan antihipertensi golongan lain (Muhadi, 2016).

II.2 Drug Related Problems

Drug Related Problems (DRPs) adalah peristiwa atau keadaan yang melibatkan terapi obat yang benar-benar atau berpotensi mengganggu hasil kesehatan yang diinginkan. (*Pharmaceutical Care Network Europe* 2019). DRPs juga dikatakan sebagai setiap kejadian yang tidak diinginkan, dialami oleh seorang pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat sehingga dapat mengganggu tercapainya tujuan terapi yang diinginkan (Cipolle *et al*, 1998).

Terdapat dua jenis DRPs, yaitu DRPs aktual dan potensial. keduanya memiliki perbedaan tetapi pada kenyataannya problem yang muncul

tidak selalu terjadi dengan segera dalam prakteknya. DRPs aktual adalah suatu masalah yang telah terjadi dan farmasis wajib mengambil tindakan untuk memperbaikinya. Sedangkan DRPs potensial dikarenakan resiko yang sedang berkembang jika farmasis tidak turun tangan (Rovers. J. P. *et al*, 2003). mengetahui hal tersebut maka seorang farmasis memegang peran penting dalam mencegah maupun mengendalikan masalah tersebut.

Ada beberapa hal yang termasuk dalam penyebab timbulnya permasalahan yang berhubungan dengan DRPs

II.2.1 Klasifikasi DRPs

PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) telah mengklasifikasikan DRPs menjadi 3 kategori, yaitu masalah efektivitas pengobatan, keselamatan pengobatan, dan lainnya. Klasifikasi dasar sekarang memiliki 3 domain utama untuk masalah, 8 domain utama untuk penyebab dan 4 domain utama untuk Intervensi.. (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation*, 2019).

Tabel II. 4. Klasifikasi berdasarkan PCNE (2019) tentang *Drug Related Problems*

Domain Utama	Kode 8.03	Masalah
efektivitas pengobatan	P1.1	Tidak ada efek terapi obat
	P1.2	Efek terapi obat tidak optimal
	P1.3	gejala tidak diobati atau indikasi
keselamatan pengobatan	P2.1	Acara obat yang merugikan (mungkin) terjadi
Lain	P3.1	Masalah dengan efektivitas biaya pengobatan
	P3.2	obat-pengobatan yang tidak perlu
	P3.3	Jelas masalah / keluhan, klarifikasi lebih lanjut diperlukan (gunakan sebagai pelarian saja)

Domain Utama	Kode 8.03	Penyebab
pemilihan obat	C1.1	obat tidak pantas sesuai dengan pedoman / formularium
	K.1.2	Obat yang tidak pantas (dalam pedoman tetapi sebaliknya kontra-indikasi)
	K.1.3	Tidak ada indikasi untuk obat

Domain Utama	Kode 8.03	Penyebab
	C1.4	Kombinasi yang tidak pantas obat, atau obat-obatan dan obat herbal, atau obat-obatan dan suplemen makanan
	C1.5	duplikasi tidak pantas kelompok terapeutik atau bahan aktif
	C1.6	Tidak ada atau terapi obat tidak lengkap terlepas dari indikasi yang ada
	C1.7	Terlalu banyak obat yang diresepkan untuk indikasi
bentuk obat	K.2.1	bentuk obat yang tidak pantas (untuk pasien ini)
pemilihan dosis	C3.1	dosis obat terlalu rendah
	K.3.2	dosis obat terlalu tinggi
	C3.3	Regimen dosis tidak cukup sering
	C3.4	Regimen dosis terlalu sering
	C3.5	Dosis waktu petunjuk yang salah, tidak jelas atau hilang
Durasi Pengobatan	C4.2	Lama pengobatan terlalu pendek
	C4.2	Lama pengobatan terlalu lama
Pengambilan Obat	C5.1	obat yang diresepkan tidak tersedia
	C5.2	informasi yang diperlukan tidak disediakan

Domain Utama	Kode 8.03	Penyebab
Proses penggunaan obat	C5.3	obat yang salah, kekuatan atau dosis disarankan (OTC)
	C5.4	obat yang salah atau kekuatan ditiadakan
	K.6.1	waktu tidak pantas interval pemberian atau dosis
	K.6.2	Obat di bawah dikelola
	K.6.3	Obat over-dikelola
	K.6.4	Obat tidak diberikan sama sekali
pasien terkait	K.6.5	obat yang salah diberikan
	K.6.6	Obat yang diberikan melalui salah dengan
	C7.1	Pasien menggunakan / membutuhkan obat kurang dari yang ditentukan atau tidak mengambil obat sama sekali
	C7.2	Pasien menggunakan / membutuhkan lebih obat dari resep
	C7.3	Pasien pelanggaran obat (tidak diatur berlebihan)
	C7.4	Pasien menggunakan obat yang tidak perlu
	C7.5	Pasien mengambil makanan yang berinteraksi
	C7.6	Pasien toko obat tidak tepat

Domain Utama	Kode 8.03	Penyebab
Lain	C7.7	waktu yang tidak pantas atau interval dosis
	C7.8	Pasien mengelola / menggunakan obat dengan cara yang salah
	C7.9	Pasien dapat menggunakan obat / form seperti yang diarahkan
	C8.1	Tidak ada atau tidak pantas hasil monitoring (termasuk. TDM)
	C8.2	Penyebab lainnya; menentukan tidak ada penyebab yang jelas
Utama	Kode 8.03	intervensi
Tidak ada intervensi	I0.1	Tidak ada Intervensi
Pada tingkat resep	I1.1	Resep diberitahu hanya
	I1.2	Resep meminta informasi
	I1.3	Intervensi yang diusulkan untuk resep
	I1.4	Intervensi dibahas dengan resep
Pada tingkat pasien	I2.1	Pasien (obat) konseling
	I2.2	informasi tertulis yang disediakan (hanya)
	I2.3	Pasien disebut resep

Utama	Kode 8.03	intervensi
Pada tingkat obat	I2.4	Berbicara dengan anggota keluarga / pengasuh
	I3.1	Obat berubah menjadi
	I3.2	Dosis berubah menjadi
	I3.3	Formulasi berubah menjadi
	I3.4	Instruksi penggunaan diubah menjadi Obat berhenti atau dihentikan
	I3.5	
Lain	I3.6	obat mulai
	I4.1	intervensi lainnya (sebutkan) efek samping dilaporkan kepada
	I4.2	otoritas