

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penyakit *stroke* merupakan penyakit sistem persyarafan yang paling sering dijumpai. Kira-kira 200 ribu kematian dan 200 ribu orang dengan gejala sisa akibat *stroke* pada setiap tingkat umur. Sekitar 50 persen penderita *stroke* iskemik dan 60 persen penderita *stroke* hemoragik mempunyai latar belakang hipertensi. Oleh karena itu, diperlukan penanganan antihipertensi pada penderita *stroke* dengan tepat agar diperoleh hasil yang optimal (Wibowo & Gofir, 2001). Penyakit *stroke* menjadi penyebab kematian kedua di dunia pada kelompok usia di atas 60 tahun dan menyebabkan kematian kelima pada kelompok usia 15-69 tahun, dengan prevalensi penyakit *stroke* dibandingkan dengan penyakit penyebab kematian lain di dunia adalah 10% atau sekitar 5,5 juta jiwa (Ikawati, 2011).

Hipertensi merupakan faktor risiko gagal jantung, hipertensi dapat berakibat terjadinya gagal ginjal maupun penyakit serebrovaskular (*stroke*) (Depkes RI, 2006). Apabila tidak diobati, lebih setengah dari penderita hipertensi akan meninggal karena *stroke* maka control terhadap tekanan darah merupakan hal yang sangat penting selain itu, dapat mengurangi resiko kekembuhan *stroke* iskemik dan pendarahan (Iskandar, 2003).

Sistem ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose*) merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran penggunaan obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat. Pada tahun 1996 WHO menyatakan sistem ATC/DDD sebagai standar pengukuran internasional untuk studi penggunaan obat, sekaligus menetapkan WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC/DDD (Birkett, 2002). Kelebihan dari sistem ATC/DDD adalah tidak dipengaruhi perubahan harga, mata uang, bentuk sediaan, institusi, nasional, regional, maupun internasional (WHO, 2011).

Studi penggunaan obat perlu dilakukan untuk mengevaluasi obat terkait dengan efikasi dan keamanan yang diharapkan sesuai dengan kondisi pasien.

Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengukur apakah suatu obat telah digunakan secara rasional. Evaluasi penggunaan obat dapat mengidentifikasi masalah dalam penggunaan obat, menurunkan *Adverse Drug Reaction* (ADR), dan mengoptimalkan terapi obat (Benowitz, 2001). Evaluasi penggunaan obat dibagi menjadi 2 yaitu kualitatif dan kuantitatif. Salah satu studi kuantitatif adalah dengan menggunakan metode ATC/DDD. Metode ini direkomendasikan oleh WHO untuk mengevaluasi penggunaan obat (WHO, 2011). DU90% adalah perkembangan lebih lanjut dari data yang banyak diberikan baik berupa data kualitatif maupun data kuantitatif. Metode DU90% dapat dipertimbangkan sebagai perkembangan lebih lanjut pada klasifikasi sistem *Defined Daily Dose* (DDD), yang direkomendasikan oleh WHO sebagai bahasa umum untuk menggambarkan penggunaan obat atau intensitas terapi pada populasi (WHO, 2008).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Santoso (2007) hasil penelitian menunjukkan bahwa dari tahun 2002-2006 pasien rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, ada 6 golongan obat antihipertensi yang digunakan pada yaitu ACEI, ARB, CCB, Diuretik,  $\alpha$ -bloker, dan  $\beta$ -bloker. Selama tahun 2002-2006, penggunaan antihipertensi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah ACEI. Jenis obat antihipertensi golongan ACEI yang paling banyak digunakan selama tahun 2002-2006 adalah Ramipril. Selama periode tahun ini tidak ada perubahan penggunaan antihipertensi yang signifikan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang penggunaan antihipertensi dengan menggunakan metode ATC/DDD. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi dengan alasan bahwa Rumah Sakit ini merupakan salah satu rumah sakit terbesar di kota Surakarta pada tahun 2007 ditetapkan sebagai rumah sakit kelas A yang diperkirakan jumlah pasien penderita *stroke* cukup tinggi. Penelitian ini juga untuk mengevaluasi penggunaan obat antihipertensi untuk pasien *stroke* pada instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2010 dan 2011, sehingga mengetahui perubahan *profile* penggunaan obat tiap tahunnya menggunakan metode ATC/DDD.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah ada perubahan profil penggunaan antihipertensi pada pasien *stroke* di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2010 dan 2011.
2. Bagaimana penggunaan obat antihipertensi pada pasien *stroke* di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2010 dan 2011 yang dihitung dengan dengan metode ATC/DDD?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui perubahan profil penggunaan antihipertensi pada pasien *stroke* di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2010 dan 2011.
2. Mengetahui penggunaan obat antihipertensi pada pasien *stroke* di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi pada tahun 2010 dan 2011 yang dihitung dengan dengan metode ATC/DDD.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Stroke**

#### **a. Definisi Stroke**

*Stroke* adalah sindrom klinis yang awal timbulnya mendadak, progresi cepat, berupa defisit neurologis fokal dan atau global yang berlangsung 24 jam atau lebih atau langsung menimbulkan kematian dan semata-mata disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak non traumatik (Mansjoer *et al.*, 2007).

Menurut Hankey (2002) *stroke* adalah suatu sindrom klinis dengan karakteristik kehilangan fungsi otak fokal akut yang mengarah ke kematian, dimungkinkan karena perdarahan spontan pada substansi otak (perdarahan intracerebral primer atau perdarahan subarachnoid yang secara berurutan menjadi *stroke* hemoragik) atau tidak tercukupinya suplai darah yang menuju bagian dari otak sebagai akibat dari aliran darah yang lambat atau rendah, trombosis, atau emboli yang berhubungan dengan penyakit pembuluh darah, jantung, atau darah (*stroke* iskemik atau infark serebral).

## **b. Klasifikasi**

Secara umum *stroke* dibagi berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya yaitu:

### 1) *Stroke* Hemoragik (perdarahan)

*Stroke* hemoragik dibagi menjadi dua bagian yaitu:

- a) Perdarahan intraserebral (terjadi di dalam otak atau intraserebral), perdarahan ini biasanya timbul akibat hipertensi maligna atau sebab lain misalnya tumor otak yang berdarah, kelainan (malformasi) pembuluh darah otak yang pecah (Karyadi<sup>b</sup>,2002).
- b) Perdarahan subarakhnoid (PSA) adalah masuknya darah ke ruang subarachnoid baik dari tempat lain (perdarahan subarakhnoid sekunder) atau sumber perdarahan berasal dari rongga subarakhnoid itu sendiri ( perdarahan subarakhnoid primer) (Iskandar, 2003).

### 2) *Stroke* Iskemik ( Sumbatan )

Iskemik otak adalah suatu keadaan dimana terdapat gagauan pemasokan darah ke otak yang membahayakan fungsi neuron. Infark otak terjadi jika ada daerah otak yang iskemik menjadi nekrosis akibat berkurangnya suplai darah sampai pada tingkat lebih rendah dari titik kritis yang diperlukan untuk kehidupan sel sehingga disertai gangguan fungsional dan struktural yang menetap. Keadaan iskemik dapat berlanjut menjadi kematian sel-sel otak yang disebut infark otak (*cerebral infarction*) (Bustan, 2007).

## **c. Gejala**

Gejala yang khas adalah kelumpuhan mendadak sebelah anggota tubuh atau hanya berkurangnya kekuatan, bicara pelo, hilang penglihatan sebelah dan ber-kurangnya sensasi di kulit wajah, lengan atau tungkai. Penderita *stroke* hemoragik dapat disertai sakit kepala hebat, kepala seperti berputar, gangguan daya ingat, penurunan kesadaran serta kejang mendadak (Karyadi<sup>b</sup>, 2002).

#### d. Diagnosa

Diagnosa *stroke* ditegakkan oleh dokter berdasarkan wawancara riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Untuk membedakan antara *stroke* hemoragik dan *stroke* iskemik adalah hal yang penting dalam manajemen *stroke* serta prognosis dan pencegahannya. Pada orang kulit putih, sekitar 80% dari pertama pernah *stroke* iskemik metode yang pembeda jenis *stroke* ini menggunakan CT-scan. Dalam banyak negara, ini sebaiknya dilakukan oleh CT. Lumbal pungsi berguna dalam menyakinkan perdarahan subarachnoid, namun jika hasil pencitraan otak samar, maka tidak dapat membedakan iskemik dan *stroke* hemoragik (Davenport & Dennis, 2000).

#### f. Faktor Resiko

Faktor resiko *stroke* diklasifikasikan menjadi 2 bagian :

- 1) Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain: usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga, berat badan (Ikawati, 2011).
- 2) Faktor utama yang dapat di modifikasi, antara lain: hipertensi (hipertensi penyebab utama *stroke* di dunia), atrial fibrilasi, penyakit kardiovaskular yang laian seperti diabetes, dislipemi, paparan rokok, alkohol, *sickle cell disease*, stenosis arteri carotid, terapi hormone postmenopause, faktor gaya hidup yang berhubungan dengan faktor gaya hidup yang berhubungan dengan resiko *stroke* (obesitas, kurang gerak, kurang konsumsi makanan dan kurang baiaknya distribusi lemak tubuh) (Ikawati, 2011).

## 2. Hipertensi

### a. Definisi Hipertensi

Seseorang dikatakan hipertensi bila secara konsisten menunjukkan tekanan sistolik 140 mmHg atau lebih tinggi, dan tekanan diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi. Angka tekanan darah orang dewasa dinyatakan normal adalah <120/80 mmHg ( Karyadi<sup>a</sup>, 2002 ).

## b. Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi berdasarkan tingginya tekanan darah menurut *The Joint National on Detection, Evaluation, and The Treatment of High Blood Pressure* ditunjukkan pada tabel 1 :

**Tabel 1. Klasifikasi hipertensi berdasarkan tingginya tekanan darah**

No	Klasifikasi hipertensi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
1	Normal	<120	<80
2	Pre Hipertensi	120-139	80-90
3	Hipertensi Ringan	140-159	90-99
4	Hipertensi Berat	≥160	≥100

(Chobanian *et al.*, 2004).

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi dua golongan yaitu:

### 1) Hipertensi Primer (esensial)

Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya multifaktorial meliputi faktor genetik dan lingkungan (Nafrialdi *et al.*, 2007).

### 2) Hipertensi Sekunder

Meliputi 5-10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain hipertensi endokrin, kelainan saraf pusat, obat-obatan dan lain-lain (Nafrialdi *et al.*, 2007). Obat-obatan penyebab hipertensi antara lain kontrasepsi oral, kortikosteroid, siklosporin, eritropoetin, kokain, dan penyalahgunaan alkohol. Penyebab lainnya berupa penyakit koarktasioaorta, preeklamsia pada kehamilan dan keracunan timbal akut (Karyadi<sup>a</sup>, 2002).

## c. Gejala

Secara umum pasien dapat terlihat sehat atau beberapa diantaranya sudah mempunyai faktor risiko tambahan, tetapi kebanyakan asimtomatik (Depkes RI, 2006). Hipertensi tidak memberikan gejala khas, baru setelah beberapa tahun adakalanya pasien merasakan nyeri kepala pagi hari sebelum bangun tidur; nyeri ini biasanya hilang setelah bangun. Gangguan hanya dapat dikenali dengan pengukuran tensi dan adakalanya melalui

pemeriksaan tambahan terhadap ginjal dan pembuluh darah (Tjay & Rahardja, 2007).

#### **d. Diagnosa**

Hipertensi seringkali disebut sebagai “*silent killer*” karena pasien dengan hipertensi esensial biasanya tidak ada gejala (asimptomatik). Penemuan fisik yang utama adalah meningkatnya tekanan darah. Pengukuran rata-rata dua kali control ditentukan untuk mendiagnosa hipertensi. Tekanan darah ini digunakan untuk mendiagnosa dan mengklasifikasikan sesuai dengan tingkatannya (Depkes RI, 2006).

#### **e. Faktor Resiko**

Pengendalian berbagai faktor risiko pada hipertensi sangat penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain tekanan darah, kelainan metabolik (diabetes mellitus, lipid darah, asam urat dan obesitas), merokok, alkohol dan inaktifitas, sedangkan yang tidak dapat dimodifikasi antara lain usia, jenis kelamin, dan faktor genetik (Nafrialdi *et al*, 2007).

### **3. Hubungan *Stroke* dan Hipertensi**

*Stroke* adalah komplikasi dari hipertensi, dimana kebanyakan dihubungkan secara langsung dengan tingkat tekanan darah. Tekanan darah terdiri dari 2 komponen : sistolik dan diastolik. Bila tekanan sistolik di atas 160mmHg dan tekanan diastolic lebih dari 90mmHg, maka dapat berpotensi menimbulkan serangan CVD, terlebih bila telah berjalan selama bertahun-tahun. Hipertensi merupakan faktor resiko utama yang dapat mengakibatkan pecahnya maupun menyempitnya pembuluh darah otak (Sweileh et al., 2009).

Pemberian obat hipertensi biasa menjadi suatu masalah penurunan tekanan darah secara cepat, yang sangat berbahaya terhadap perfusi (aliran darah) ke otak. Oleh karena itu, obat antihipertensi tidak diberikan untuk menormalkan tekanan darah, tetapi hanya mengurangi tekanan darah sampai batas tertentu sesuai protocol pengobatan (Karyadi<sup>a</sup>, 2002). Tekanan darah seringkali meningkat pada periode post *stroke* dan merupakan beberapa

kompensasi respon fisiologi untuk mengubah perfusi serebral menjadi iskemik pada lapisan otak. Hasilnya terapi tekanan darah mengurangi atau menghalangi kerusakan otak akut hingga kondisi klinis stabil (Chobanian *et al.*, 2004).

**a. Patofisiologi**

Hipertensi merupakan faktor risiko *stroke* yang potensial. Hipertensi dapat mengakibatkan pecahnya maupun menyempitnya pembuluh darah otak. Apabila pembuluh darah otak pecah maka timbullah perdarahan otak dan apabila pembuluh darah otak menyempit maka aliran darah ke otak akan terganggu dan sel-sel otak akan mengalami kematian (Harsono, 2005).

**b. Sasaran terapi**

Tekanan darah pada fase akut diturunkan perlahan-lahan sebab hipertensi tersebut timbulnya secara reaktif dan sebagian besar akan turun sendiri pada hari ke 3 hingga 7 (Iskandar, 2003). Penurunan tekanan darah pada *stroke* iskemik dapat dipertimbangkan bila tekanan darah sistolik >220 mmHg atau diastolik >120 mmHg, penurunan tekanan darah sebaiknya sekitar 10-15% dengan monitoring tekanan darah tersebut (Adams *et al.*, 2003), sedangkan pada *stroke* perdarahan boleh diturunkan apabila tekanan darah sistolik pasien  $\geq$ 180mmHg dan atau tekanan darah diastolik >130mmHg (Broderick *et al.*, 2007).

**c. Penatalaksanaan Hipertensi pada *Stroke* Iskemik**

Penatalaksanaan hipertensi pada *stroke* iskemik adalah dengan obat-obat Anti-hipertensi golongan penyekat alfa beta (labetalol), penghambat ACE (kaptopril atau sejenisnya) atau antagonis kalsium yang bekerja perifer (nifedipin atau sejenisnya) penurunan tekanan darah pada *stroke* iskemik akut hanya boleh maksimal 20% dari tekanan darah sebelumnya. Nifedipin sublingual harus diberikan dengan hati-hati dan dengan pemantauan tekanan darah ketat setiap 15 menit atau dengan alat monitor kontinyu sebab dapat terjadi penurunan darah yang drastis, oleh sebab itu sebaiknya dimulai dengan dosis 5mg sublingual dan dapat dinaikkan menjadi 10mg tergantung respon sebelumnya (Mansjoer *et al.*, 2007).



Tekanan darah yang sulit diturunkan dengan obat diatas atau bila diastolik >140mmHg secara persisten maka harus diberikan natrium nitroprusid intravena 50mg/250ml dekstroza 5% dalam air (200mg/ml) dengan kecepatan 3ml/jam (10mg/menit) dan dititrasi sampai tekanan darah yang diinginkan. Alternatif lain dapat diberikan nitroglicerine drips 10-20µg/menit. Tekanan darah yang rendah pada stroke akut adalah tidak lazim. Bila dijumpai maka tekanan darah harus dinaikkan dengan dopamin atau dobutamin drips serta mengobati penyebab yang mendasarinya (Mansjoer *et al*, 2007).

**d. Penatalaksanaan hipertensi pada *stroke* perdarahan**

Penatalaksanaan hipertensi pada *stroke* hemoragik berlawanan dengan infark serebri akut, pendekatan pengendalian tekanan darah yang lebih agresif pada pasien dengan perdarahan intraserebral akut, karena tekanan yang tinggi dapat menyebabkan perburukan edema perihematoma serta meningkatkan kemungkinan perdarahan ulang. Tekanan darah >180mmHg harus diturunkan sampai 150-180mmHg dengan labetalol (20mg intravena dalam menit), di ulangi pemberian labetalol 40-80mg intravena dalam interval 10 menit sampai tekanan yang diinginkan, kemudian infus 2 mg/menit (120 ml/menit) dan dititrasi atau penghambat ACE (misalnya kaptopril 12,5-25mg, 2-3 kali sehari) atau antagonis kalsium (misalnya nifedipin oral 3 kali 10mg) (Mansjoer *et al*, 2007).

**e. Terapi pencegahan pada *stroke***

Pemeliharaan target tekanan darah pada pasien yang mengalami *stroke* adalah modal utama untuk mengurangi risiko terjadi *stroke* yang kedua (Saseen dan Carter, 2005). Sekitar 5% pasien yang dirawat dengan *stroke* iskemik mengalami serangan *stroke* kedua dalam 30 hari pertama (Mansjoer *et al*, 2007). JNC VII merekomendasikan obat antihipertensi untuk *stroke* ditunjukkan pada tabel 2 :

Tabel 2. Petunjuk Pemilihan Obat Antihipertensi pada *Compelling Indication*

<i>Compelling indication</i>	Obat Rekomendasi					Aldosteron Antagonis
	Diuretik	$\beta$ -bloker	ACEI	ARB	CCB	
Gagal jantung	√	√	√	√		√
Infark miokard		√	√			
Risiko Penyakit jantung koroner	√	√	√		√	
Diabetes mellitus	√	√	√	√	√	
Penyakit ginjal kronis			√	√		
<i>Stroke</i>	√		√			

(Chobanian *et al.*, 2004).

#### 4. Pengobatan Farmakologi

Berikut 5 kelompok obat hipertensi yang lazim digunakan untuk pengobatan yaitu :

##### a. Diuretik

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain itu beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang intertisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium (Nafrialdi *et al.*, 2007).

Diuretik terutama golongan tiazid adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi. Bila terapi kombinasi diperlukan untuk mengontrol tekanan darah, diuretik salah satu obat yang direkomendasikan (Depkes RI, 2006). Berbagai penelitian besar membuktikan bahwa diuretik terbukti paling efektif dalam menurunkan risiko kardiovaskular (Nafrialdi *et al.*, 2007).

##### b. ACE Inhibitor / ACEI

ACE inhibitor menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron (Depkes RI, 2006). Selain itu, degradasi bradikinin juga

dihambat sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi *ACE-Inhibitor*. (Nafrialdi *et al.*, 2007).

*ACE inhibitor* dianggap sebagai terapi lini kedua setelah diuretik pada kebanyakan pasien dengan hipertensi. Studi ALLHAT menunjukkan kejadian gagal jantung dan *stroke* lebih sedikit dengan klortalidon dibanding dengan lisinopril. Data dari PROGRESS menunjukkan berkurangnya risiko *stroke* dengan kombinasi *ACE inhibitor* dan diuretik tiazid (Depkes RI, 2006).

**c. Angiotensin Reseptor Blocker / ARB**

Dengan mencegah efek *angiotensin* II, senyawa-senyawa ini merelaksasi otot polos sehingga mendorong vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air ginjal, menurunkan volume plasma, dan mengurangi hipertrofi sel. Antagonis reseptor *angiotensin* II secara teoritis juga mengatasi beberapa kelemahan *ACE inhibitor* (Oates and Brown, 2001).

*Angiotensin Reseptor Blocker* sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar renin yang tinggi seperti hipertensi renovaskular dan hipertensi genetik, tapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas renin yang rendah. Pemberian *Angiotensin Reseptor Blocker* menurunkan tekanan darah tanpa mempengaruhi frekuensi denyut jantung. Pemberian jangka panjang tidak mempengaruhi lipid dan glukosa darah (Nafrialdi *et al.*, 2007).

**d. Calcium Channel Blocker / CCB**

Antagonis kalsium menghambat influks kalsium pada sel otot pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh refleks takikardia dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (nifedipin). Sedangkan diltiazem dan verapamil tidak menimbulkan takikardia karena efek kronotropik negatif langsung pada jantung (Nafrialdi *et al.*, 2007).

#### e. Penghambat adrenoseptor $\beta$ ( $\beta$ -bloker)

Berbagai mekanisme penurunan tekanan darah akibat pemberian beta bloker dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor  $\beta_1$ , antara lain penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung, hambatan sekresi renin di sel-sel *jukstaglomeruler* ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II, dan efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada *sensitivitas baroreseptor*, perubahan aktivitas neuron adrenergic perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin (Nafrialdi *et al.*, 2007).

#### f. Penghambat adrenoseptor $\alpha$ ( $\alpha$ -bloker)

Hanya  $\alpha$ -bloker yang selektif menghambat reseptor  $\alpha_1$  yang digunakan untuk antihipertensi. Hambatan reseptor  $\alpha_1$  menyebabkan vasodilatasi di arteriol dan venula sehingga menurunkan resistensi perifer. Disamping itu, venodilatasi menyebabkan aliran balik vena berkurang yang selanjutnya menurunkan curah jantung. Alfa-bloker memiliki beberapa keunggulan antara lain efek positif terhadap lipid darah (menurunkan LDL, trigliserida dan meningkatkan HDL) dan mengurangi resistensi insulin, sehingga cocok untuk pasien hipertensi dengan dislipidemia dan diabetes melitus (Nafrialdi *et al.*, 2007).

Tabel 3 . Golongan dan Nama Obat Antihipertensi

Golongan Obat	Nama Obat	Dosis Lazim (mg)	Frekuensi pemakaian (per hari)
Thiazide diuretic	<i>Chlorothiazide</i>	125-500	1-2x
	<i>Chlorthalidon</i>	6,25-25	1x
	<i>Hydrochlorothiazide</i>	12,5-50	1x
	<i>Polythiazide</i>	2-4	1x
	<i>Indapamide</i>	1,25-2,5	1x
	<i>Metolazone</i>	0,5-1,0	1x
	<i>Metolazone</i>	2,5-5	1x
Loop diuretic	<i>Bumetanide</i>	0,5-2	2x
	<i>Furosemide</i>	20-80	1x
	<i>Torseamide</i>	2,5-10	1x
<i>Potassium sparing diuretics</i>	<i>Amiloride</i>	1-10	1-2x
	<i>Triamterene</i>	50-100	1-2x
<i>Aldosteron receptor blockers</i>	<i>Eplerenone</i>	50-100	1x
	<i>Spironolaktone</i>	25-50	1x

<b>Golongan Obat</b>	<b>Nama Obat</b>	<b>Dosis Lazim (mg)</b>	<b>Frekuensi pemakaian (per hari)</b>
<i>Beta bloker</i>	<i>Atenolol</i>	25-100	1x
	<i>Betaxolol</i>	5-20	1x
	<i>Bisoprolol</i>	2,5-10	1x
	<i>Metoprolol</i>	50-100	1-2x
	<i>Metoprolol extended release</i>	50-100	1x
	<i>Nadolol</i>	40-120	1x
	<i>Propranolol</i>	40-100	2x
	<i>Propranolol long- acting</i>	40-180	1x
	<i>Timolol</i>	20-40	2x
<i>Beta Bloker with Intrinsic sympathomimetic activity.</i>	<i>Acebutolol</i>	200-800	2x
	<i>Penbutolol</i>	10-40	1x
	<i>Pindolol</i>	10-40	2x
<i>Kombinasi alfa bloker dan beta bloker</i>	<i>Carteolol</i>	2,5-10	1x
	<i>Carvedilol</i>	12,5-50	2x
	<i>Labetolol</i>	200-800	2x
<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)</i>	<i>Benazepril</i>	10-40	1x
	<i>Captopril</i>	25-100	2x
	<i>Enalapril</i>	5-40	1-2x
	<i>Fisinopril</i>	10-40	1x
	<i>Lisinopril</i>	10-40	1x
	<i>Moexipril</i>	7,5-30	1x
	<i>Perindopril</i>	4-8	1x
	<i>Quinapril</i>	10-80	1x
	<i>Ramipril</i>	2,5-20	1x
<i>Trandolapril</i>	1-4	1x	
<i>Angiotensin II antagonists</i>	<i>Candesartan</i>	8-32	1x
	<i>Eprosartan</i>	400-800	1-2x
	<i>Irbesartan</i>	150-300	1x
	<i>Losartan</i>	25-100	1-2x
	<i>Olmesartan</i>	20-40	1x
	<i>Telmisartan</i>	20-80	1x
	<i>Valsartan</i>	80-32	1-2x
<i>Calcium channel blockers (CCB) nondihydropyridines</i>	<i>Diltiazem extended release</i>	180-420	1x
	<i>Diltiazem extended release</i>	120-540	1x
	<i>Verapamil immediate release</i>	80-320	2x
	<i>Verapamil long-acting</i>	120-480	1-2x
	<i>Verapamil</i>	120-360	1x
<i>Calcium channel blockers (CCB) dihydropyridines</i>	<i>Amlodipine</i>	2,5-10	1x
	<i>Felodipine</i>	2,5-20	1x
	<i>Iseadipine</i>	2,5-10	2x
	<i>Nicardipine sustained release</i>	60-120	2x
	<i>Nifedipine long-acting</i>	30-60	1x
	<i>Nisoldipine</i>	10-40	1x
<i>Alfa I-blokera</i>	<i>Doxazosin</i>	1-16	1x
	<i>Trazosin</i>	2-20	2-3x
	<i>Terazosin</i>	1-20	1-2x

Golongan Obat	Nama Obat	Dosis Lazim (mg)	Frekuensi pemakaian (per hari)
<i>Central <math>\alpha</math>2 agonists and other centrally acting drugs</i>	<i>Clonidine</i>	0,1-0,8	2x
	<i>Clonidine patch</i>	0,1-0,3	1 minggu
	<i>Methyldopa</i>	250-1000	2x
	<i>Reserpine</i>	0,05-0,25	1x
	<i>Guanfacine</i>	0,5-2	1x
<i>Direct vasodilator</i>	<i>Hidralazine</i>	25-100	2x
	<i>Minoxidil</i>	2,5-80	1-2x

(Chobanian *et al.*, 2004)

Kombinasi obat antihipertensi yang paling efektif adalah :

1. ACEI dengan diuretik
2. ARB dengan diuretik
3. *Beta Bloker* dengan diuretik
4. Diuretik dengan CCB
5. ACEI dengan CCB
6. *Central  $\alpha$ 2 agonist* dengan diuretik
7. *Alfa-I Blokera* dengan diuretik (Depkes RI, 2006).

## 5. Metode ATC / DDD

### a. Tujuan Metode ATC/DDD

Tujuan dari metode ATC/DDD adalah suatu metode kuantitatif sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Tujuan utama *The Centre and Working Group* adalah untuk menjaga stabilitas kode ATC dan DDD, studi penggunaan obat ini tidak dipengaruhi oleh perubahan sistem. Ada alasan yang kuat untuk membuat suatu perubahan dalam klasifikasi atau DDD dimana perubahan yang terjadi berdasarkan alasan permintaan yang secara tidak langsung berhubungan dengan studi penggunaan obat. Berdasarkan alasan inilah sistem ATC/DDD tidak sesuai apabila dijadikan pedoman pada saat pengambilan keputusan dalam penentuan efektifitas harga dan substitusi terapeutik (WHO, 2011).

## b. Sistem Klasifikasi ATC

Sistem klasifikasi ATC digunakan untuk mengklasifikasikan berbagai jenis obat. Sistem ini dikontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*. Obat dibagi menjadi kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem dimana obat tersebut beraksi dan atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda.

- 1) Level pertama, level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh : “C” dari *Cardiovascular system* dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Kode Level Pertama pada Sistem ATC**

Kode ATC	Makna
A	Alimentary tract and metabolism
B	Blood and blood forming organs
C	Cardiovascular system
D	Dermatologics
G	Genitourinary system and sex hormone
H	Systemic hormonal preparations
J	Antiinfectives for systemic
L	Antineoplastic and immunomodulating
M	Musculo-skeletal system
N	Nervous system
P	Antiparasitic product, insecticides and repellent
R	Respiratory system
S	Sensory organs
V	Various

2. Level 2, kelompok utama farmakologi dan terdiri dari dua digit.
3. Level 3, kelompok farmakologi dan terdiri dari satu huruf.
4. Level 4, kelompok kimia dan terdiri dari satu huruf.
5. Level 5, kelompok zat kimia dan terdiri dari dua digit

Contoh : ATC CO8DA01 adalah kode untuk Verapamil

**Tabel 5. Contoh kode ATC dan makna**

Struktur ATC	Makna	Level
C	<i>Cardiovascular system</i>	Level 1, group utama anatomi
CO8	<i>Calcium Channel Bloker</i>	Level 2, group farmakologi
CO8D	<i>Selektive Calcium Channel Bloker with direct cardiac effect</i>	Level 3, subgroup farmakologi
CO8DA	<i>Phenylakylamine Derivatives</i>	Level 4, subgroup kimia
CO8DA01	<i>Verapamil</i>	Level 5, substansi kimia

(WHO, 2011).

Prinsip umum klasifikasi ATC :

1. Penggunaan terapi utama.
2. Satu kode untuk setiap sediaan.
3. Satu zat dapat mempunyai kode ATC lebih dari satu bila mempunyai kekuatan dan bentuk sediaan lebih dari satu untuk terapi yang berbeda (WHO, 2011).

Sebuah produk obat dapat digunakan untuk dua atau lebih indikasi, dan penggunaan terapi obat mungkin berbeda dari satu negara ke negara lain. Hal ini sering akan memberikan beberapa klasifikasi alternatif. Sebuah produk obat dapat diberikan lebih dari satu kode ATC jika tersedia dalam dua atau lebih rute penggunaan obat yang berbeda dengan efek terapeutik yang berbeda. Sistem ATC tidak sepenuhnya merupakan sistem klasifikasi terapeutik. Pada semua level ATC, kode ATC dapat ditentukan berdasarkan farmakologi produk (WHO, 2011).

#### c. Unit Pengukuran *Defined Daily Dose*

*Defined Daily Dose* (DDD) merupakan suatu unit pengukuran yang digunakan bersama-sama dengan sistem klasifikasi ATC yang dikeluarkan oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*. DDD diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata perhari suatu obat yang digunakan untuk indikasi utama orang dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai kode ATC (WHO, 2011).



Data penggunaan obat yang dipresentasikan pada DDD hanya memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran penggunaan yang pasti. DDD merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga dan bentuk sediaan untuk mengakses *trend* penggunaan obat dan untuk menunjukkan perbandingan antar kelompok populasi. DDD tidak ditetapkan untuk produk topikal, serum, vaksin, agen antineoplastik, ekstrak alergen, anestesi umum dan lokal dan media kontras (WHO, 2011).

#### **d. Produk kombinasi**

DDD untuk produk kombinasi didasarkan pada prinsip perhitungan kombinasi sebagai satu dosis harian, terlepas dari jumlah bahan aktif dalam kombinasi. Berikut prinsip-prinsip alokasi DDD untuk produk kombinasi :

1. Berdasarkan pada DDD untuk bahan aktif utama. Contoh tablet A berisi 20mg zat aktif X (DDD=20mg) dan tablet B berisi 25mg zat aktif Y (DDD=25mg), diminum bersamaan (tablet A *plus* tablet B), maka dapat diasumsikan 2 DDD.
2. Dinyatakan dalam *unit dose* (UD). Contoh 1 tablet ekuivalen dengan 1 UD (WHO, 2011).

#### **e. Perhitungan DDD**

1. Dihitung data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial dan kekuatan; kemudian disesuaikan dengan ATC
2. Dihitung total kuantitas yang dikonsumsi
3. Unit dikali dengan kekuatan sediaan
4. Dibagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan ( DDD definitif )
5. Dibagi kuantitas total (DDD) dengan jumlah pasien (WHO, 2011).

#### **f. Faktor-Faktor Penting Untuk Keberhasilan Aplikasi ATC/DDD**

1. Mengetahui prinsip-prinsip ATC/DDD.
2. Perhatikan perubahan-perubahan.
3. Koleksi data yang akurat.
4. Pertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (WHO, 2011).

## **6. *Drug Utilization 90% ( DU90%)***

*Drug Utilization* (DU) penelitian penggunaan obat khusus dilakukan untuk menggambarkan penggunaan obat dan untuk mengidentifikasi masalah yang terjadi. Pada studi analitik mencoba untuk melihat data penggunaan obat sehingga dapat diketahui morbiditas, hasil dari pengobatan dan kualitas pengobatan dengan penggunaan obat yang rasional (WHO, 2008). Studi ini mengevaluasi kemungkinan yang terjadi pada penggunaan metode DU90% untuk menganalisis kualitas penggunaan obat (WHO, 2008). Keuntungan dari metode DU90% dibandingkan dengan indikator penggunaan obat yang direkomendasikan oleh WHO adalah penerapannya dapat dilakukan dengan menggunakan hasil perhitungan jumlah penggunaan obat, data penggunaan obatnya mudah didapat, dan berdasarkan metodologi ATC/DDD sehingga hasil yang diperoleh memungkinkan untuk dibandingkan secara internasional (WHO, 2008).