

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 HIPERTENSI

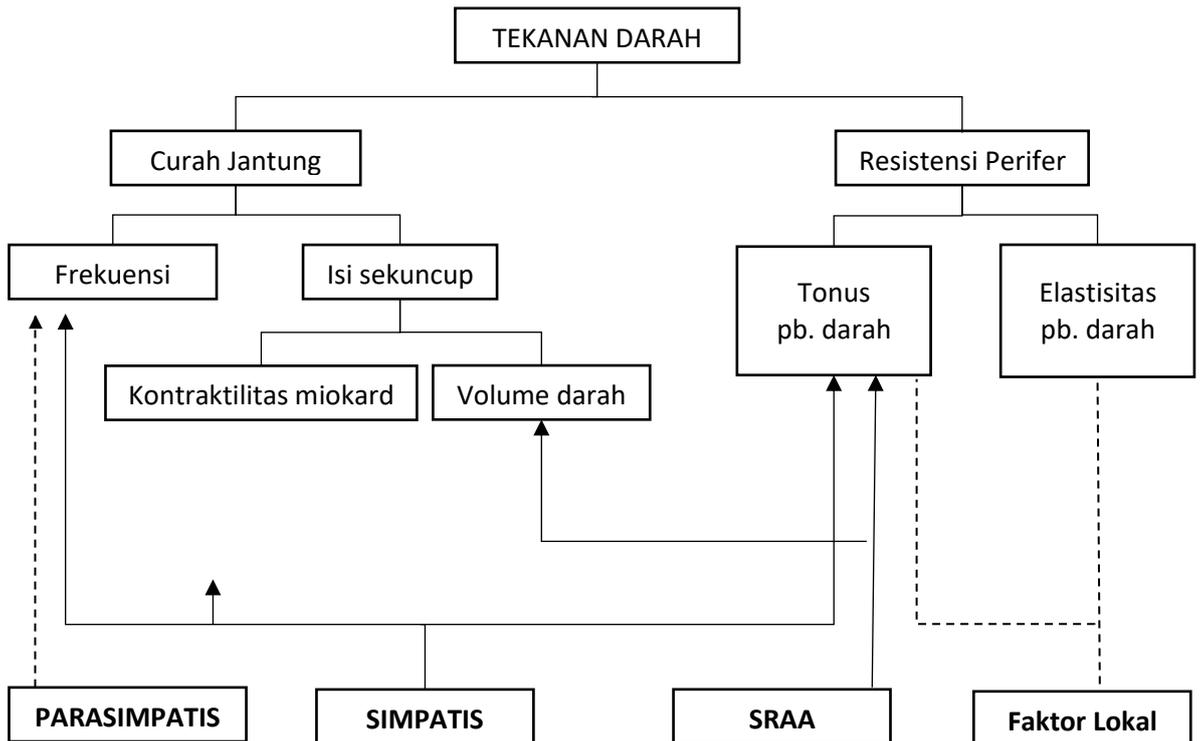
2.1.1 Etiologi

Hipertensi adalah suatu penyakit kompleks yang ditandai dengan adanya tekanan diastolic lebih dari 90 mmHg paaada saat istirahat, kecuali pada *isolated systolic hypertension*, dengan adanya peningkatan tekanan sistolik tanpa disertai dengan peningkatan tekanan diastolic. Dinegara-negara maju, kira-kira 10% penduduk menderita hipertensi. Ada hipertensi yang tidak diketahui sebabnya (hipertensi esensial) atau hipertensi sekunder dengan sebab yang jelas, misalnya penyakit ginjal, penyakit renovaskular, berbagai penyakit endokrin, *coarcttin of the oarta*, dan obat-obatan. Kebanyakan kasus tidak ada penyebabnya, tetapi pada pasien muda yang menderita hipertensi berat yang resistensi terhadap terapi, penyebabnya harus dicari secara aktif. Ketika abronalitas primernya dapat diperbaiki (misalnya *renal artery stenosis* atau *feokromositoma*), mungkin tidak diperlukan penggunaan obat untuk pengobatan hipertensi jangka Panjang. Namun, pada kebanyakan kasus pengobatan terhadap penyebabnya (*underlying cause*) tidak bias dilakukan, dengan pengobatan hipertensi essensial (kecuali pada kasus stenosis arteri renalis, dengan inhibitor ACE dapat mengakibatkan kerusakna fungsi ginjal yang hebat) (Anonim, 2008)

2.1.2 Pengaturan tekanan darah

Tekanan darah (TD) ditentukan oleh dua faktor utama, yaitu curah jantung (*cardiac output*) dan resistenssi vascular perifer (*peripheral vascular resistance*). Curah jantung merupakan hasil kali antara frekuensi denyut jantung dengan isi sekuncup (*stroke volume*), sedangkan isi sekuncup ditentukan oleh aliran balik vena (*venous return*) dan kekuatan kontraksi miokard. Resistensi perifer ditentukan oleh tonus otot polos pembuluh darah dan viskositas

darah (Gambar 2.1). Semua parameter diatas dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain system saraf simpatis dan parasimpatis, system reninangiotensin-aldosteron (SRAA) dan factor local berupa bahan-bahan vasoaktif yang diproduksi oleh sel ebdotel pembuluh darah (Anonim, 2008)



Gambar 2. 1 Mekanisme pengaturan tekanan darah (Anonim, 2008)

Sistem saraf simpatis bersifat presif yaitu cenderung meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan frekuensi denyut jantung, memperkuat kontraktilitas miokard, dan meningkatkan resistensi pembuluh darah. Sistem parasimpatis bersifat defresif, yaitu menurunkan tekanan darah karena menurunkan frekuensi denyut jantung. SRAA juga bersifat presif berdasarkan efek vasokonstriksi angiotensin II dan perangsangan aldosterone yang menyebabkan retensi air dan natrium ginjal sehingga meningkatkan volume darah. Selain itu terdapat sinergisme antara system simpatis dan

SRAA yang saling memperkuat efek masing-masing (Anonim, 2008)

Sel endotel pembuluh darah memproduksi berbagai bahan vasoaktif yang sebagiannya bersifat vasokonstriktor seperti endotelin, tromboksan A2 dan angiotensin II local, dan sebagian lagi bersifat vasodilator seperti *endothelium-derived relaxing faktoc* (EDRF) yang dikenal juga dengan *nitric oxide* (NO) dan prostsklin (PG12). Selain itu, jantung terutama atrium kanan memproduksi hormone yang disebut atriopeptin (*atrial natriuretic peptide* (ANP)) yang bersifat diuretic, natriuretic dan vasodilator yang cenderung menurunkan tekanan darah (Anonim, 2008)

Obat-obat antihipertensi bekerja dengan berbagai mekanisme yang berbeda, namun akan berakhir pada penurunan curah jantung atau resistensi perifer atau keduanya (Anonim, 2008).

2.1.3 Patofisiologi

Tekanan darah arteri merupakan tekanan yang dapat diukur pada dinding arteri dalam millimeter merkuri. Dua tekanan darah arteri yang biasanya diukur, tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). TDS diperoleh selama kontraksi jantung dan TDD diperoleh setelah kontraksi sewaktu bilik jantung diisi. Faktor tekanan darah yang berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi adalah (Menkes, 2006):

- a. Meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatik (tonus simpatis atau variasi diurnal), yang berhubungan dengan meningkatnya respons terhadap stress psikososial dll
- b. Produksi berlebih pada hormon yang menahan natrium dan vasokonstriktor
- c. Asupan natrium yang berlebih
- d. Kurangnya asupan kalium dan kalsium
- e. Meningkatnya sekresi renin sehingga dapat meningkatkan produksi angiotensin II dan aldosterone

- f. Defisiensi vasodilator contohnya prostasiklin, nitrik oksida (NO), dan peptide natriuretic
- g. Terjadi Perubahan dalam ekspresi sistem kallikrein-kinin yang dapat mempengaruhi tonus vaskular dan penanganan garam oleh ginjal
- h. Abnormalitas tahanan pembuluh darah adalah termasuk dalam gangguan pada pembuluh darah kecil di ginjal
- i. Diabetes mellitus
- j. Terjadi Resistensi insulin
- k. Obesitas
- l. Meningkatnya aktivitas pada vascular growth factors
- m. Perubahan reseptor adrenergik yang dapat mempengaruhi denyut jantung, karakteristik inotropik dari jantung, dan tonus vascular
- n. Berubahnya transpor ion didalam sel

2.1.4 Klasifikasi hipertensi

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan tingginya HD dan berdasarkan etiologinya. Berdasarkan tingginya TD seseorang dikatakan hipertensi bila TD-nya $>140/90$ mmHg. Untuk pembagian yang lebih rinci, *the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC)*, membuat klasifikasi yang mengalami perubahan dari waktu ke waktu. Pada JNC V (1992) hipertensi dibagi dalam 4 tinngkat yaitu ringan, sedang berat dan sangat berat. Pada JNC VI (1997) hipertensi dibagi menjadi tingkat 1, tingkat 2 dan tingkat 3 ditambah satu kelompok gipertensi sistolik terisolasi. Sedangkan klasifikasi terbaru JNC VII (2003) hanya membagi hipertensi menjadi tingkat 1 dan tingkat 2 dan menghilangkan kelompok hipertensi sistolik terisolasi.

Klasifikasi	Sistol (mmHg)	Diastol (mmHg)
Optimal	< 120	<80
Normal	<130	<85
Normal tinggi	130-139	85-89
Hipertensi		
- Tingkat 1	140-159	90-99
- Tingkat 2	160-179	100-109
- Tingkat 3	>180	>110
HT sistolik terisolasi	>140	<90

Tabel 2. 1 Klasifikasi tekanan darah untuk usia 18 tahun atau lebih berdasarkan JNC VI, 1997 (anonim,2008)

Klasifikasi	Sistol (mmHg)	Diastol (mmHg)
Normal	< 120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi		
- Tingkat 1	140-159	90-99
- Tingkat 2	>160	>100

Tabel 2. 2 Klasifikasi tekanan darah untuk usia 18 tahun atau lebih berdasarkan JNC VII, 2003 (Anonim, 2008)

Berdasarkan etiologinya hipertensi dibagi menjadi hipertensi esensial dan hipertensi sekunder (Anonim, 2008):

2.1.4.1 Hipertensi Esensial

Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya multifactorial meliputi factor genetic dan lingkungan. Factor genetic mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi unsulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk factor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stres emosi, obesitas dan lain-lain.

2.1.4.2 Hipertensi Sekunder

Hipertensi meliputi 5-10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain adalah hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan saraf pusat, obat-obatan dan lain-lain. Hipertensi renal dapat berupa hipertensi hipertensi renovascular, misalnya pada stenosis arteri renalis, vasculitis intrarenal, dan hipertensi akibat lesi parenkimginjal seperti pada glomerulonefritis, pielonefritis, penyakit ginjal polikistik, nefropati diabetic dan lain-lain.

Bagian yang termasuk hipertensi endokrin antara lain akibat kelainan korteks adrenal (hiper aldosteronisme primer, sindrom cushing), tumor medulla adrenal (feokromositoma), hipertiroidisme, hiperparatiroidisme dan lain-lain. Penyakit lain yang dapat menimbulkan hipertensi antara lain koarktasio aorta, kelainan neurologic (tumor otak, ensefalitis), stres akut, polisitemia dan lain-lain. Beberapa obat seperti kontrasepsi hormonal, kortikosteroid simpatomimetik amin (efedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin, amfetamin), kokain siklosporin dan eritropoetin, juga dapat menyebabkan hipertensi.

2.1.5 Manifestasi klinik

Penderita hipertensi primer yang sederhana pada umumnya tidak disertai dengan gejala. Penderita hipertensi sekunder dapat disertai dengan gejala suatu penyakit. Penderita feokromositoma dapat mengalami sakit kepala paroksimal, berkeringat, takikardia, palpitasi dan hipotensi ortostatik. Pada aldosteronemia primer yang mungkin terjadi adalah gejala hipokalemia kram otot dan kelelahan. Penderita hipertensi sekunder pada sindrom *cushing* dapat terjadi peningkatan berat badan, polyuria, edema, irregular menstruasi jerawat atau kelelahan otot (Andyna, dkk., 2013)

2.1.6 Komplikasi hipertensi dan faktor resiko kardiovaskular

Hipertensi lama atau berat dapat menimbulkan komplikasi berupa kerusakan organ (*target organ damage*) pada jantung, otak, ginjal, mata dan pembuluh darah perifer (Anonim, 2008)

Pada jantung dapat terjadi hipertrofi ventrikel kiri sampai gagal jantung, pada otak dapat terjadi strok karena pecahnya pembuluh darah serebral dan pada ginjal dapat menyebabkan penyakit ginjal kronik sampai gagal ginjal. Pada mata dapat terjadi retinopati hipertensif berupa bercak-bercak perdarahan pada retina dan edema papil nervus optikus. Selain itu, hipertensi merupakan factor resiko terjadinya aterosklerosis dengan akibat penyakit jantung koroner (angina pektoris sampai infark miokard) dan strok iskemik. Hipertensi yang sangat berat juga dapat menimbulkan aneurisma aorta dan robeknya lapisan intima aorta (*dissecting aneurisma*) (Anonim, 2008)

Pengendalian berbagai factor resiko pada hipertensi sangat penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi antara lain tekanan darah, kelainan metabolic (diabetes millitus, lipid darah, asam urat dan obesitas), merokok, alcohol dan inaktivitas, sedangkan yang tidak dapat dimodifikasi antara lain usia, jenis kelamin dan faktor genetic (Anonim, 2008)

2.1.7 Tujuan dan strategi pengobatan hipertensi

Tujuan pengobatan hipertensi adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. Secara keseluruhan tujuan penanganan hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan kematian. Target tekanan darahnya adalah kurang dari 140/90 mmHg untuk hipertensi tidak komplikasi dan kurang dari 130/80 mmHg untuk penderita diabetes millitus serta ginjal ktonik. TDS merupakan indikasi yang baik untuk resiko kardiovaskular daripada TDD dan seharusnya dijadikan tanda klinik primer dalam mengontrol hipertensi (Andyana, dkk., 2013).

Penurunan tekanan sistolik harus menjadi perhatian utama, karena pada umumnya tekanan diastolik akan terkontrol bersamaan dengan terkontrolnya tekanan sistolik. Terdapat hubungan yang nyata antara tekanan darah dengan kejadian kardiovaskular. Untuk individu berusia diatas 40 tahun, tiap peningkatan tekanan darah sebesar 20/10 mmHg meningkatkan resiko kejadian kardiovaskular dua kali lipat. Hal ini berlaku pada rentang tekanan darah 115/75 mmHg sampai 185/115 mmHg (Anonim, 2008).

Strategi pengobatan hipertensi harus dimulai perubahan gaya hidup (*lifesyle modification*) berupa diet rendah garam, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alcohol, aktivitas fisik yang teratur dan penurunan berat badan bagi pasien dengan berat badan berlebih. Selain dapat menurunkan tekanan darah, perubahan gaya hidup juga terbukti meningkatkan efektivitas obat antihipertensi dan menurunkan resiko kardiovaskular (Anonim, 2008)

Untuk hipertensi tingkat 1 tanpa faktor risiko dan tanpa *target organ damage* (TOD), perubahan pola hidup dapat dicoba sampai 12 bulan. Sedangkan bila disertai kelainan penyerta (*compelling indications*) seperti gagal jantung, pasca infark miokard, penjakit jantung coroner, diabetes mellitus dan riwayat stroke, maka terapi farmakologi harus dimulai lebih dini dari hipertensi tingkat 1. Bahkan untuk pasien dengan kelainan ginjal atau diabetes, pengobatan dimulai pada tahap prehipertensi dengan target TD <130/80 mmHg (Anonim, 2008).

2.1.8 Terapi

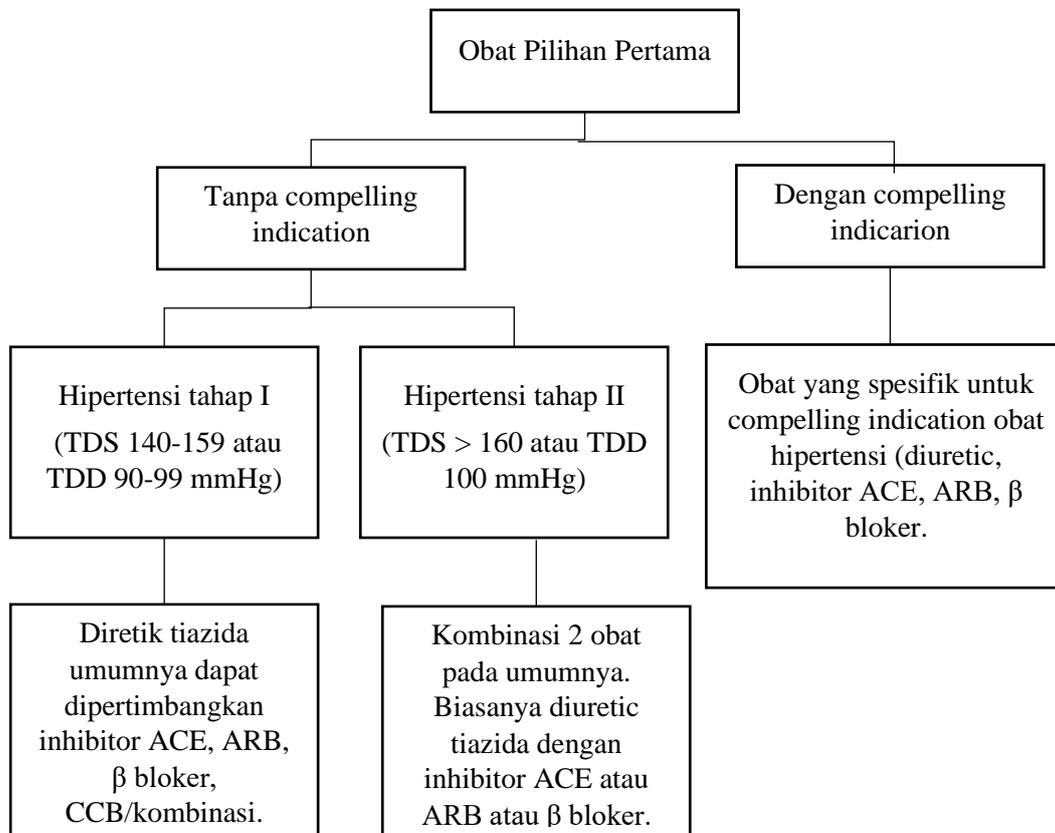
2.1.8.1 Terapi non farmakologi

Terapi prehipertensi dan hipertensi sebaiknya dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, melakukan diet makanan yang diambil DASH (*Dietary Approaches to stop Hypertension*), mengurangi

asupan natrium hingga lebih kecil sama dengan 2,4 gram/hari (6 gram/hari NaCl), melakukan aktivitas fisik seperti aerobic, mengurangi konsumsi alcohol dan menghentikan kebiasaan merokok. Penderita yang didiagnosis hipertensi tahap 1 dan 2 sebaiknya ditempatkan para terapi modifikasi gaya hidup dan terapi obat secara bersamaan (Andyna, dkk 2013).

2.1.8.2 Terapi farmakologi

Pemilihan obat tergantung pada derajat meningkatnya tekanan darah dan keberadaan *compelling indications*. Kebanyakan penderita hipertensi tingkat 1 sebaiknya terapi diawali dengan diuretik thiazide. Penderita hipertensi tingkat 2 pada umumnya diberikan terapi kombinasi, salah satu obatnya diuretik thiazide kecuali terdapat kontraindikasi. Ada enam *compelling indications* yang spesifik dengan obat anti hipertensi serta memberikan keuntungan yang unik. Diuretik β *blocker*, inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE), *angiotensin II, receptor blocker* (ARB), dan *calcium channel blocker* (CCB) merupakan agen primer berdasarkan pada data kerusakan organ target atau morbiditas kematian kardiovaskular. α Bloker, α_2 -agonis sentral, inhibitor adrenergik, dan vasodilator merupakan alternatif yang dapat digunakan penderita setelah mendapatkan obat pilihan pertama (Andyna, dkk 2013).



Gambar 2. 2 Algoritma Penanganan Hipertensi Secara Farmakologi (Andyna, dkk., 2013)

Terapi farmakologi untuk hipertensi antara lain (Andyana, dkk., 2013):

a. Diuretik

- 1) Thiazide adalah golongan obat yang dipilih untuk menangani hipertensi, golongan lainnya efektif juga untuk menurunkan tekanan darah. Penderita dengan fungsi ginjal yang kurang baik laju filtrasi Glomerulus (LFG) diatas 30 ml/menit. Thiazide merupakan agen diuretic yang paling efektif untuk menurunkan tekanan darah. Dengan menurunkan fungsi ginjal, natrium dan cairan akan terakumulasi maka diuretic jerat Henle perlu digunakan untuk mengatasi efek dari peningkatan volume dan natrium tersebut. Hal ini akan mempengaruhi tekanan darah arteri.

- 2) Diuretic Hemat Kalium merupakan antihipertensi yang lemah jika digunakan tunggal. Efek hipotensi akan terjadi apabila diuretic dikombinasikan dengan diuretic hemat kalium thiazide atau jerat Henle. Diuretic hemat kalium dapat mengatasi kekurangan kalium dan natrium yang disebabkan oleh diuretik lainnya.
- 3) Antagonis aldosteron merupakan diuretic hemat kalium juga tetapi lebih berpotensi sebagai antihipertensi dengan onset aksi yang lama (hingga 6 minggu dengan spironoloktan).
- 4) Diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Pengurangan volume plasma dan *stroke volume* (VS) berhubungan dengan diuresis dalam penurunan curah jantung (*cardiac output*) dan tekanan darah pada akhirnya. Penurunan curah jantung yang utama menyebabkan peningkatan resistensi perifer. Pada terapi diuretic pada hipertensi kronik, volume cairan ekstraseluler dan volume plasma hamper kembali kondisi pretreatment. Penurunan pada resistensi vaskuler perifer bertanggung jawab atau efek hipotensi jangka panjang. Tiazida menurunkan tekanan darah dengan cara memobilisasi natrium dan air dari dinding arteriolar yang berperan dalam penurunan resistensi vaskuler perifer.
- 5) Jika diuretic dikombinasikan dengan antihipertensi lain akan muncul efek hipotensi yang disebabkan oleh mekanisme aksi. Banyak antihipertensi selain diuretic menginduksi retensi garam dan air yang dilawan oleh penggunaan Bersama diuretik.
- 6) Efek samping tiazid adalah hipokalemia, hypomagnesemia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual. Diuretic jerat Henle memiliki efek samping yang lebih kecil pada lipid serum dan glukosa terapi hipokalemia dapat terjadi.
- 7) Hipokalemia dan hypomagnesemia dapat menyebabkan kelelahan otot atau kejang. Aritmia jantung dapat terjadi terutama pada penderita yang mendapatkan terapi digitalis, penderita dengan hipertropi ventikuler kiri, dan penyakit jantung iskemia. Terapi dosis

rendah (misalnya 25 mg hidroklortiazid atau 12,5 mg klortalidon setiap harinya) jarang menyebabkan kekurangan elektrolit yang signifikan.

- 8) Sediaan yang beredar Bendrofluazid, Klortalidon, Hidroklortiazid, Indapamid, Metolazon, Xipamid, Furosemid, Bumetanid, Torasemid, Amilorid HCL, Spironolaktron, dan Manitol.

b. Inhibitor Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)

- 1) ACE membantu produksi angiotensin II (berperan penting dalam regulasi tekanan darah arteri). ACE didistribusikan pada beberapa jaringan dan ada pada beberapa tipe sel yang berbeda tetapi pada prinsipnya merupakan sel endothelial. Kemudian, tempat utama produksi angiotensin II adalah pembuluh darah bukan ginjal. Inhibitor ACE mencegah perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (vaskonstriktor potensial dan stimulus sekresi aldosterone). Inhibitor ACE ini juga mencegah degradasi bradykinin dan menstimulasi sintesis senyawa vasodilator lainnya termasuk prostaglandin E₂, dan prostasiklin. Pada kenyataannya, inhibitor ACE menurunkan tekanan darah pada penderita dengan aktivitas renin plasma normal, bradykinin, dan produksi jaringan ACE yang penting dalam hipertensi.
- 2) Dosis awal inhibitor ACE sebaiknya dosis rendah kemudian ditambahkan perlahan. Hipotensi akut dapat terjadi pada onset tetapi inhibitor ACE terutama pada penderita yang kekurangan natrium atau volum, gagal jantung, orang lanjut usia, penggunaan Bersama dengan vasodilator atau diuretic. Penderita dengan factor risiko tersebut dosisnya diawali setengah dosis normal kemudian diikuti dengan penambahan dosis (interval waktu 6 minggu).
- 3) Efek samping serius yang dapat ditimbulkan pada pengguna inhibitor ACE adalah neutropenia dan agranulosit, proteinuria, glomerulonephritis, dan gagal ginjal akut. Efek ini terjadi pada penderita kurang dari 1%.

- 4) Sediaan yang beredar Kaptopril, Benazepril, Delapril, Enalapril maleat, Osinopril, Lisinopril, Perindopril, Kuinapril, Ramipril, dan Silazapril.

c. Penghambat Reseptor Angiotensin II (ARB)

- 1) Angiotensin II digenerasikan oleh renin-angiotensin (termasuk ACE) dan jalur alternatif yang digunakan untuk enzim lain seperti kimases. Inhibitor ACE hanya menutup jalur renin-angiotensin, ARB menahan langsung reseptor angiotensin tipe I (AT), reseptor yang memperantarai efek angiotensin II (vasokonstriksi, pelepasan aldosterone, aktivasi simpaterik, pelepasan hormone antidiuretic, dan konstriksi arteriol eferen glomerulus).
- 2) Tidak seperti inhibitor ACE, ARB tidak mencegah pemecahan bradikinin. Hal ini tidak memberikan efek samping batuk, banyak konsekuensi negative karena beberapa efek inhibitor ACE dapat menyebabkan meningkatnya level bradikinin. Bradikinin cukup penting untuk regresi hipertropi miosit dan fibrrosis, serta meningkatnya level activator jaringan plasminogen.
- 3) Semua obat pada tipe ini memiliki kesamaan efikasi dan memiliki hubungan antara dosis-respon yang linear. Tambahan dosis rendah diuretic tiazida dapat meningkatkan efikasi secara signifikan. Pada penderita diabetes tipe 2 dan nefropati, terapi ARB telah ditunjukkan secara signifikan mengurangi perkembangan nefropati. Untuk penderita dengan gagal jantung sistolik, terapi ARB juga telah ditunjukkan untuk mengurangi resiko kardiovaskuler saat ditambahkan pada regimen diuretic, inhibitor ACE, dan β bloker atau terapi alternatif inhibitor ACE penderita intoleran.
- 4) ARB memiliki efek samping yang lebih rendah dari antihipertensi lainnya. Batuk sangat jarang terjadi seperti inhibitor ACE mereka dapat mengakibatkan insufisiensi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik. Angioedema jarang terjadi daripada inhibitor ACE tetapi reaktivitas silang telah dilaporkan. ARB tidak boleh digunakan pada ibu hamil.

5) Sediaan yang beredar Losartan dan Valsartan.

d. Bloker

- 1) Mekanisme hipotensi β bloker tidak diketahui tetapi dapat melibatkan menurunnya curah jantung melalui kronotropik negatif dan efek inotropik jantung dan inhibisi pelepasan renin dari ginjal.
- 2) Atenolol, Betaxolil, Bisoprolol, dan Metoprolol merupakan kardioselektif pada dosis rendah dan mengikat baik pada reseptor β_1 daripada reseptor β_2 . Hasilnya agen tersebut kurang merangsang bronkhospasmus dan vasokonstriksi serta lebih aman dari non selektif β bloker pada penderita asma, penyakit obstruktif pulmonari kronis (COPD), diabetes, dan penyakit arterial perifer. Kardioselektivitas merupakan fenomena dosis ketergantungan dan efek akan hilang jika dosis tinggi.
- 3) Acebutolol, Carteolol, Penbutolol, dan Pindolol memiliki aktivitas instrinsik simpatomimetik (ISA) atau sebagian aktivitas agonis reseptor β .
- 4) Efek samping dari blokade β pada miokardium adalah bradikardi, jantung akut. Penghambat β_2 pulmonar dapat menyebabkan eksaserbasi dari bronkhospasmus pada penderita asma atau COPD. Penghambatan reseptor β_2 otot polos arteriol dapat menyebabkan kedinginan ekstrim dan memperparah nyeri intermiten atau fenomena *Raynaud's* karena penurunan aliran darah perifer.
- 5) Penghentian terapi dengan β bloker yang cepat dapat menyebabkan angina tidak stabil, infark miokardial, atau mungkin kematian pada penderita predisposisi miokardial. Pada penderita tanpa penyakit arteri coroner, penghentian secara tiba-tiba terapi β bloker berhubungan dengan sinus takikardia, meningkatnya sekresi keringat, dan depresi. Untuk alasan ini, dosis ditingkatkan secara bertahap 1 hingga 2 minggu sebelum penghentian.

e. Penghambat Saluran Kalsium (CCB)

- 1) CCB menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan

(*voltage sensitive*), sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Relaksasi otot polos vascular menyebabkan vasodilatasi dan berhubungan dengan reduksi tekanan darah. Antagonis kanal kalsium dihidropiridini dapat menyebabkan aktivasi reflex simpatetik dan semua golongan ini (kecuali amlodipin) memberikan efek inotropik negatif.

- 2) Verapamil menurunkan denyut jantung, memperlambat konduksi nodus AV, dan menghasilkan efek inotropik negative yang dapat memicu gagal jantung pada penderita lemah jantung yang parah. Diltiazem menurunkan AV dan denyut jantung dalam level yang lebih rendah daripada verapamil.
- 3) Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan ketidaknormalan konduksi jantung seperti bradikardi, blok AV, dan gagal jantung. Keduanya mengakibatkan anoreksia, mual, edema perifer, dan hipotensi. Verapamil mengakibatkan konstipasi 7% penderita.
- 4) Dihidropiridin dapat meningkatkan reflex mediasi baroreseptor pada denyut jantung. Hal ini disebabkan oleh potensi efek vasodilatasi perifer. Dihidropiridin pada umumnya tidak menurunkan konduksi nodus AV.
- 5) Nifedipin jarang sekali menyebabkan peningkatan frekuensi, intensitas, dan durasi pada angina yang berhubungan dengan hipotensi. Efek ini dapat diatasi melalui formulasi lepas lambat nifedipine atau dihidropiridin lainnya. Efek samping lain nifedipin adalah sakit kepala, kemerahan, pusing, edema perifer, perubahan *mood*, dan keluhan pada saluran pencernaan.

f. Penghambat Reseptor α_1

- 1) Prazosin, terazosin, dan doxazosin merupakan penghambat reseptor α_1 yang menghambat katekolamin pada sel otot polos vascular perifer yang memberikan efek vasodilatasi. Kelompok ini tidak mengubah aktivitas reseptor α_2 sehingga tidak menimbulkan efek takikardia.

- 2) Efek samping berat yang mungkin terjadi merupakan gejala dosis awal yang ditandai dengan hipotensi ortostatik yang disertai dengan pusing atau pingsan sesaat, palpitasi, dan juga sinkope dalam satu hingga 3 jam setelah dosis pertama atau terjadi lebih lambat setelah dosis yang lebih tinggi. Hal ini dapat dihindari dengan cara pemberian dosis awal dan diikuti dengan peningkatan dosis awal pada saat mau tidur.
- 3) Retensi air dan natrium dapat terjadi pada dosis yang lebih tinggi dan terkadang dengan pemberian kronis dosis rendah. Kelompok ini lebih efektif jika diberikan bersamaan dengan anti diuretic untuk mempertahankan efikasi hipotensi serta meminimalkan potensi edema.
- 4) Efek pada system saraf pusat adalah gangguan tidur, mimpi yang jelas dan depresi.
- 5) Sediaan yang beredar Prazosin dan Doksazosin.

g. Antagonis α_2 -pusat

- 1) Clonidine, Guanabenz, Guanfacine, dan Methyldopa menurunkan tekanan darah pada umumnya dengan cara menstimulasi reseptor α_2 , adrenergik di otak yang mengurangi aliran simpatetik dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi α_2 presinaptik secara perifer menyebabkan penurunan denyut jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas renin plasma, dan reflex baroreseptor.
- 2) Penggunaan kronik menyebabkan resistensi air dan natrium, hal ini teribat pada penggunaan metildopa. Dosis rendah clonidine, guanafacine, atau guanabenz dapat digunakan untuk menangani hipertensi ringan tanpa penambahan diuretik.
- 3) Sedasi dan mulut kering merupakan efek samping umum yang dapat dihilangkan dengan pemberian dosis rendah kronik. Sebagaimana pemberian antihipertensi yang bekerja secara sentral, obat ini juga dapat menyebabkan depresi.

- 4) Penghentian mendadak dapat menimbulkan hipertensi balik (peningkatan tekanan darah secara tiba-tiba ke nilai sebelum penanganan) atau *overshoot hypertension*. Hal ini diperkirakan merupakan akibat sekunder dari peningkatan pelepasan norepinefrin yang mengikuti penghentian stimulasi reseptor α presinaptik.
- 5) Methyldopa jarang menyebabkan hepatitis atau anemia hemolitik. Peningkatan sesaat transaminase hepatic kadang terjadi pada penggunaan metildopa, tapi tidak penting secara klinik. Peningkatan persisten serum transaminase atau alkalin fosfat dapat menjadi pertanda serangan hepatitis *fulminant* yang dapat menjadi fatal.
- 6) Clonidine transdermal dapat menimbulkan efek samping yang lebih sedikit dan kepatuhan yang lebih baik daripada pemberian oral. *Patch* ditempelkan ke kulit dan diganti satu kali seminggu. Clonidine transdermal menurunkan tekanan darah dan menghindarkan konsentrasi puncak obat dalam serum yang tinggi yang diperkirakan menyebabkan efek sampingnya. Kerugiannya adalah harga yang mahal, iritasi kulit local terjadi pada 20% dan terjadinya penundaan onset efek 2-3 hari.
- 7) Sediaan yang beredar Klonidin dan Metildopa.

h. Reserpin

- 1) Reserpine mengosongkan norepinefrin dari saraf akhir dan memblok transport norepinefrin ke dalam granula penyimpanan. Pada saat saraf terstimulasi, sejumlah norepinefrin dilepaskan ke dalam sinap. Pengurangan tonus simpatetik menurunkan resistensi perifer dan tekanan darah.
- 2) Reserpine memiliki waktu paruh yang Panjang serta dosis 1x sehari dapat diberikan tetapi hal ini dapat dilakukan 2 sampai 6 minggu sebelum efek antihipertensi maksimal terlihat.
- 3) Reserpine dapat menyebabkan retensi natrium dan cairan dengan signifikan sehingga perlu diberikan Bersama dengan diuretic thiazide.

- 4) Efek samping yang paling serius adalah berhubungan dengan dosis depresi. Depresi disebabkan oleh kososngnya katekolamin dan serotonin disistem saraf pusat.
- 5) Kombinasi diuretic dan reserpine efektif dan tidak mahal.

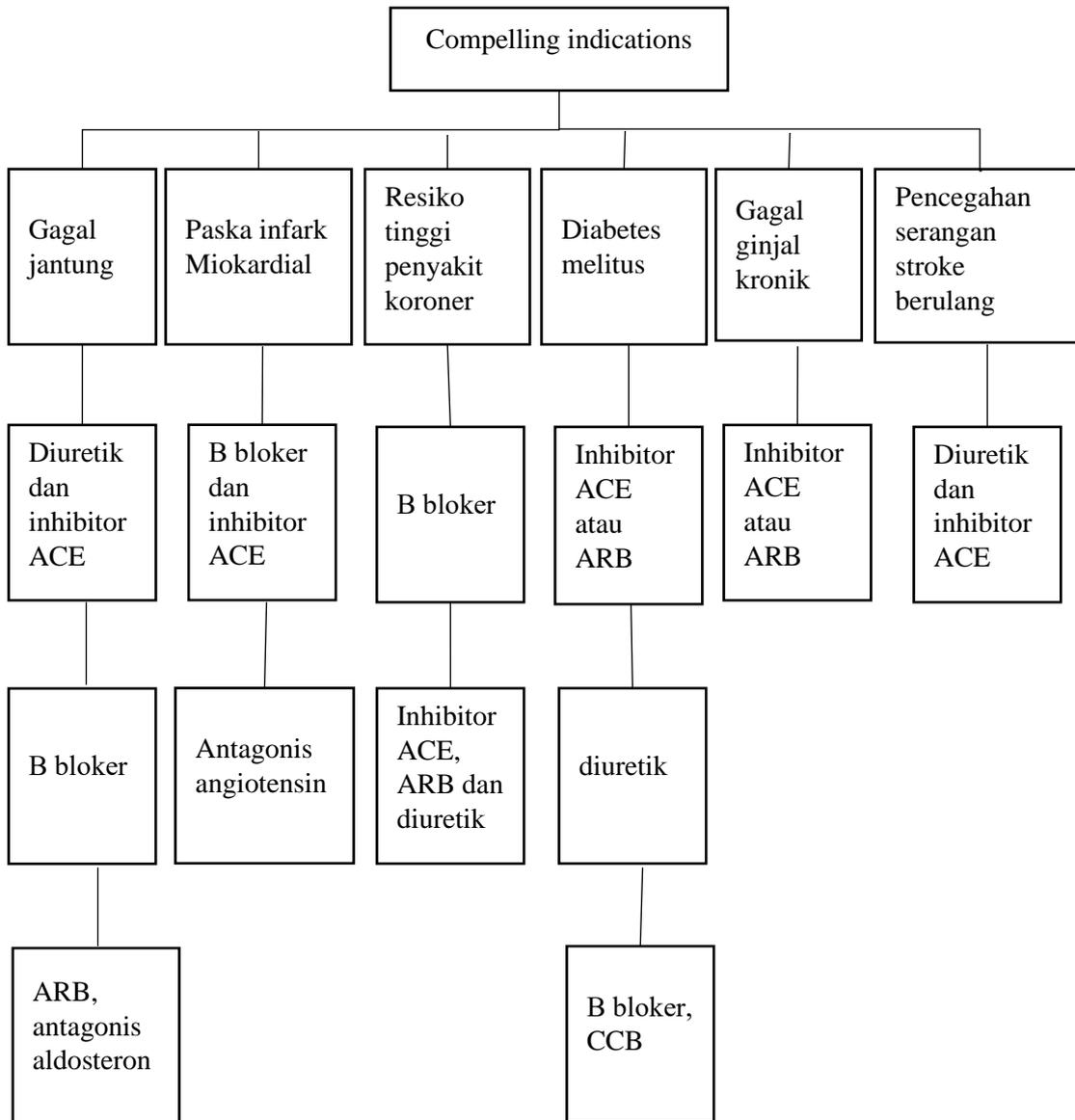
i. Vasodilator arteri langsung

- 1) Hydralazine dan Minoxidil menyebabkan relaksasi langsung otot polos arteriol. Aktivasi reflex baroreseptor dapat meningkatkan aliran simpatetik dari pusat vasomotor, meningkatnya denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan renin. Oleh karena itu, efek hipotensif dari vasodilator langsung berkurang pada penderita yang juga mendapatkan pengobatan inhibitor simpatetik dan diuretik.
- 2) Penderita yang mendapatkan terapi obat ini sebaiknya mendapatkan terapi utama dengan diuretic dan bloker β -adrenergik. Vasodilator langsung dapat menyebabkan angina pada penderita arteri coroner kecuali mekanisme reflex baroreseptor dihambat secara sempurna oleh inhibitor simpatetik. Clonidine dapat digunakan oada penderita yang kontaindikasi terhadap β bloker.
- 3) Hydralazine dapat menyebabkan sindrom yang tergantung dosis seperti lupus yang bersifat *reversible*, yang umumnya pada pasien asetilator lambat. Reaksi lupus umumnya dapat dihindari dengan menggunakan dosis total per harinya kurang dari 200 mg. efek samping lain hydralazine adalah dermatitis, demam, neuropatiperiferal, hepatitis, dan sakit kepala vascular. Oleh karena itu, hydralazine memiliki kegunaan yang terbatas terhadap pengobatan hipertensi.
- 4) Minoxidil merupakan vasodilator yang lebih poten daripada hydralazine. Minoxidil dapat meningkatkan denyut jantung, curah jantung, pelepasan renin, dan resistensi natrium. Retensi air dan natrium dapat menyebabkan gagal jantung kongestif, minoxidil juda dapat menyebabkan hipertrichosis reversible pada wajah, tangan, punggung, dan dada. Efek samping lainnya adalah efusi pericardial dan perubahan nonspesifik gelombang-T pada ECG. Minoxidil

umumnya digunakan sebagai cadangan untuk mengontrol hipertensi yang sulit.

j. Inhibitor simpatetik postganglion

- 1) Guanethidine dan Guanadrel mengosongkan norepinefrin dari terminal saraf simpatetik posganglion dan inhibisi pelepasan norepinefrin terhadap respon stimulasi saraf simpatetik. Hal ini mengurangi curah jantung dan resistensi vascular perifer.
- 2) Hipotensi ortostatik umumnya terjadi karena blockade reflesmediasi vasokonstriksi. Efek samping lain adalah disfungsi ereksi, diare, dan kegemukan. Karena efek sampingnya tersebut, inhibitor simpatetik posganglion memiliki peranan yang kecil terhadap pengobatan hipertensi.



Gambar 2. 3 *compelling indications* dalam penanganan hipertensi (Andyana, dkk., 2013)

2.1.9 Evaluasi hasil terapi

Tujuan penanganan antihipertensi adalah untuk menjaga tekanan darah arteri dibawah 140/90 mmHg guna mencegah morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Pengukuran sendiri atau monitoring tekanan darah ambulatori dapat digunakan efektif untuk pengontrolan 24 jam. Pembacaan sebaiknya dilakukan 2 sampai 4 minggu setelah terapi awal atau perubahan terapi. Jika tujuan

tekanan darah telah dicapai sekali maka pembacaan perlu dievaluasi setiap 3 sampai 6 bulan pada penderita tanpa gejala. Parameter lain yang digunakan untuk melihat efikasi terapi adalah funduscopic, regresi hipertropi ventricular kiri pada ECG atau *echocardiogram*, reduksi proteinuria, dan peningkatan fungsi ginjal. Penderita *adherence* dengan obat terapi seharusnya control secara teratur. Penderita seharusnya ditanyakan secara periodik mengenai persepsi kesehatan secara umum, kadar energi, fungsi fisik, dan kemajuan efek samping obat (Andyana, dkk., 2013)

1.2 PHARMACEUTICAL CARE

Pharmaceutical care atau asuhan kefarmasian adalah pola pelayanan kefarmasian yang berorientasi terhadap pasien. Dalam pengertian lain apoteker tidak saja sebagai pengelola obat namun mencakup juga dalam pelaksanaan pemberian konseling, informasi obat, dan edukasi. Untuk mendukung penggunaan obat yang benar, tepat, rasional, monitoring penggunaan obat untuk mengetahui tujuan akhir, dan kemungkinan kesalahan pengobatan (Dwi, deddi dkk, 2016). *Pharmaceutical care* adalah praktik umum yang dilakukan berkembang dari penelitian bertahun-tahun yang dapat diterapkan di Indonesia semua pengaturan komunitas, rumah sakit, perawatan jangka panjang, dan klinik. *Pharmaceutical care* ini dapat digunakan untuk merawat semua jenis pasien dengan semua jenis penyakit yang menggunakan semua jenis terapi obat. Praktisi Perawatan Farmasi tidak dimaksudkan untuk menggantikan dokter, apoteker, perawat atau yang lainnya praktisi perawatan kesehatan. Sebaliknya, praktisi farmasi adalah sebuah penyedia perawatan pasien baru dalam sistem perawatan Kesehatan (Shreelalitha, vigneshwaran dkk, 2012).

Dengan meningkatnya penggunaan obat-obatan secara substansial ada peningkatan risiko kesalahan dalam pengobatan dan terkait obat lainnya. Ada banyak masalah yang berkaitan dengan penggunaan obat-obatan dalam sistem perawatan kesehatan kita saat ini. Mengidentifikasi masalah-masalah ini adalah langkah pertama untuk meringankannya dan meningkatkan hasil pasien. Banyak yang paling signifikan dalam masalah ini yang berkaitan

dengan penggunaan obat pada akhirnya berhubungan dengan keamanan obat. Sebagai apoteker penyedia layanan kesehatan yang professional dimana pasien menjadi sumber terpercaya dan dapat diakses informasinya dan dapat diberikan saran mengenai aman, tepat, dalam penggunaan obat-obatan yang hemat biaya (Shreelalitha, vigneshwaran dkk, 2012).

Menurut *American Society of Health-system Pharmacists* (ASHP), metode standar untuk pelayanan kefarmasian sebagai berikut:

- a. Mengumpulkan dan mengatur informasi spesifik dari pasien
- b. Menentukan adanya permasalahan dalam terapi pengobatan
- c. Meringkas kebutuhan perawatan kesehatan pasien
- d. Menentukan tujuan dari farmakoterapi
- e. Merancang rejimen farmakoterapi
- f. Merancang rencana pemantauan terapi
- g. Memulai rejimen farmakoterapi
- h. Memantau efek dari rejimen farmakoterapi
- i. Mendesain ulang rejimen farmakoterapi dan rencana pemantauan
- j. Membantu dokter dalam memilih obat yang tepat.

1.3 KEPATUHAN

2.3.1 Pengertian

Kepatuhan menurut *World Health Organisation* (WHO) adalah sejauh mana perilaku seseorang sesuai dengan rekomendasi yang telah disepakati dari penyedia perawatan kesehatan. Kepatuhan adalah sejauh mana perilaku pasien cocok dengan saran dari bagian penyedia kesehatan, kepatuhan menyiratkan kepatuhan pasien terhadap otoritas dokter. Kepatuhan menandakan bahwa pasien dan dokter berkolaborasi untuk meningkatkan kesehatan pasien (jimmy, jose, 2011). Dengan kata lain, Kepatuhan (compliance) dalam pengobatan dapat diartikan sebagai perilaku pasien yang mentaati semua nasihat yang diberikan dan petunjuk yang telah dianjurkan oleh tenaga medis, seperti dokter dan apoteker mengenai segala sesuatu untuk mencapai tujuan pengobatan. Kepatuhan dalam

minum obat adalah syarat utama dalam tercapainya keberhasilan pengobatan yang dilakukan (Mursiany, ermawati dkk, 2013).

2.3.2 Jenis-jenis ketidakpatuhan

Ada beberapa jenis ketidakpatuhan yang paling sering dikategorisasi tidak dapat dibantah, yang pertama dikenal sebagai ketidakpatuhan primer, dimana penyedia layanan memberikan resep tetapi obatnya tidak pernah diisi atau dimulai. Tipe kedua adalah ketidakpatuhan non persistence dimana pasien yang memutuskan untuk berhenti meminum obat setelah dari pengobatan, tanpa disarankan oleh seorang profesional kesehatan untuk melakukannya. Tipe kepatuhan ketiga adalah dikenal sebagai ketidaksesuaian, hal ini mencakup dimana obat tidak diambil sesuai resep, melewatkan dosis, minum obat diwaktu yang salah atau pada dosis yang salah, dan mengambil obat lebih dari yang telah ditentukan (jimmy, jose, 2011).

Kepatuhan jarang terjadi karena terjadi kurangnya informasi tentang rencana terapi. Kepatuhan yang tidak disengaja muncul dari kapasitas dan sumber daya keterbatasan yang dapat mencegah pasien dari menerapkan keputusan untuk mengikuti rekomendasi dari perawatan yang ada (misalnya masalah mengakses resep, biaya dll) dan terkadang melibatkan dari kendala individu sendiri. Sementara kepatuhan yang disengaja muncul dari keyakinan, sikap dan harapan yang mempengaruhi motivasi pasien untuk memulai dan untuk bertahan dengan rejimen pengobatan (Jimmy, jose, 2011).

Tingkat kepatuhan biasanya dilaporkan sebagai persentase dari dosis obat yang diresepkan dan diminum oleh pasien selama periode yang telah ditentukan. Tingkat kepatuhan bervariasi secara luas dan dalam studi yang berbeda telah tercatat serendah 10% dan seringgi 92%. Tingkat kepatuhan biasanya akan lebih tinggi pada pasien akut dibandingkan dengan mereka dengan kondisi kronis. Studi telah mengungkapkan bahwa pasien dengan penyakit kronis hanya

minum 50% dari obat yang telah diresepkan oleh dokter (Jimmy, jose, 2011)

Konsekuensi dari ketidakpatuhan adalah pemborosan obat, pertimbangan penyakit, kemampuan fungsional berkurang, kualitas hidup lebih rendah, peningkatan penggunaan sumber daya medis seperti panti jompo, kunjungan rumah sakit dan perawatan dirumah sakit. Ketidakpatuhan memberikan efek negatif tidak hanya kepada pasien tetapi juga untuk penyedia Kesehatan seperti dokter, dan bahkan para peneliti medis yang bekerja untuk menetapkan nilai obat pada populasi target. Potensi beban hasil pengobatan yang tidak patuh pada pemberian layanan kesehatan ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat penting dimana minum obat dengan tepat akan menjadi pencapaian yang lebih baik untuk menghindari risiko kambuh yang lebih tinggi, resistensi antibiotik dan rawat inap yang dapat dicegah (Jimmi, jose, 2011)

Kepatuhan penggunaan obat menjadi fokus perhatian mengingat sekarang ini banyak perkembangan masyarakat terkait pelayanan Kesehatan sebagai berikut (Jimmi, jose, 2011):

- a. Banyaknya obat yang diterima oleh pasien penyakit kronis dari berbagai dokter yang merawatnya.
- b. Perkembangan jumlah obat yang banyak dan informasi yang berlebihan.
- c. Berkembangnya regimentasi obat yang semakin kompleks.
- d. Meningkatnya pengobatan sendiri dengan obat yang komplementer dan juga alternatif.
- e. Bertambahnya kompleksitas terapi obat.
- f. Meningkatnya problem terkait obat dan kesalahan penggunaan obat.
- g. Meningkatnya morbiditas dan mortalitas teerkait dengan penggunaan obat.
- h. Meningkatnya biaya Kesehatan.

2.3.3 Penyebab ketidakpatuhan

Salah satu faktor utama yang mempengaruhi kepatuhan yaitu (Jimmy, jose, 2011):

- a. faktor pasien dalam kemampuan membaca dan memahami instruksi pengobatan.
- b. Pasien dengan melek huruf yang rendah mungkin akan mengalami kesulitan dalam memahami instruksi, pada akhirnya menghasilkan penurunan kepatuhan dan pengobatan yang buruk
- c. Faktor gender
- d. Pengetahuan
- e. Usia
- f. Kepribadian
- g. Budaya mungkin mempengaruhi tingkat kepatuhan

Alasan lain mengapa pasien tidak patuh adalah karena mereka lupa meminum obat yang telah diberikan. Ketidakpatuhan juga dikarenakan pasien menganggapnya tidak perlu atau karena takut akan efek samping obat. Oleh karena itu, memberikan informasi yang jelas terkait obat untuk pasien baik meliputi tentang obat, mengapa, kapan, bagaimana, dan berapa lama (Jimmy, jose, 2011)

2.3.4 Metode untuk meningkatkan kepatuhan

Ada beberapa metode untuk meningkatkan kepatuhan diantaranya (Jimmy, jose, 2011):

- a. Memperkenalkan pendekatan kolaboratif kepada pasien
- b. Menggunakan rejimen sederhana dalam minum obat
- c. Berkomunasi baik dengan pasien
- d. Memberikan informasi obat dengan baik, tepat dan jelas
- e. Menggunakan alat bantu untuk meningkatkan kepatuhan
- f. Berikan dukungan berupa perilaku
- g. Melakukan pemantauan obat
- h. Identifikasi kesulitan dan hambatan yang terkait dengan kepatuhan
- i. Mengatasi masalah yang dihadapi pasien

Kepatuhan terhadap penggunaan obat menjadi salah satu komponen penting dalam tujuan terapi, namun terapi obat ditentukan oleh berbagai pertimbangan farmakologis dan bentuk sediaan yang dirancang. Formulasi teknologi terbaru tidak akan menghasilkan manfaat apapun jika pasien tidak mau atau tidak benar dalam menggunakan obat (Umi athiyah, dkk, 2017).

Tujuan pengobatan hipertensi yaitu tercapainya target tekanan darah dan dapat mencegah komplikasi dari hipertensi. Keberhasilan terapi hipertensi sendiri dipengaruhi oleh kepatuhan penderita dalam mengkonsumsi obat tekanan tinggi dan juga melakukan modifikasi gaya hidup. Kegagalan dalam pencapaian target pengobatan akan membawa pasien dalam komplikasi yang mungkin terjadi dan pada akhirnya akan memberikan konsekuensi kualitas hidup yang buruk (Wahjoe, dkk, 2015).

1.4 KONSELING

Konseling merupakan proses interaktif antara Apoteker dengan pasien atau keluarga untuk meningkatkan pengetahuan, pemahaman, kesadaran dan kepatuhan sehingga terjadi perubahan perilaku dalam penggunaan obat dan menyelesaikan masalah yang dihadapi pasien. Untuk mengawali konseling, apoteker menggunakan *three prime questions*. Apabila tingkat kepatuhan dinilai rendah, maka perlu dilanjutkan dengan metode *Health Belief Model*. Apoteker harus melakukan verifikasi bahwa pasien atau keluarga pasien sudah memahami obat yang digunakan.

Kriteria pasien atau keluarga yang perlu diberi konseling (Permenkes, 2016):

- a. Pasien kondisi khusus (pediatri, geriatric, gangguan fungsi hati atau ginjal, ibu hamil, dan menyusui).
- b. Pasien dengan terapi jangka Panjang dan penyakit kronis (misalnya TB, DM, AIDS, epilepsy).
- c. Pasien yang menggunakan obat dengan instruksi khusus (penggunaan kortikosteroid dengan *tapering/off*)

- d. Pasien yang menggunakan obat dengan indeks terapi sempit (Digoksin, Fenitoin, Teofilin).
- e. Pasien dengan polifarmasi, pasien menerima beberapa obat untuk indikasi penyakit yang sama. Dalam kelompok ini juga termasuk pemberian lebih dari satu obat untuk penyakit yang diketahui dapat disembuhkan dengan satu jenis obat.
- f. Pasien dengan tingkat kepatuhan rendah.

Tahap kegiatan konseling (Permenkes, 2016):

- a. Membuka komunikasi antara apoteker dengan pasien.
- b. Menilai pemahaman pasien tentang penggunaan obat melalui *Three Primer Questions*, yaitu:
 - 1) Apa yang disampaikan dokter tentang obat anda?
 - 2) Apa yang dijelaskan oleh dokter tentang cara pemakaian obat anda?
 - 3) Apa yang dijelaskan oleh dokter tentang hasil yang diharapkan setelah anda menerima terapi obat tersebut?
- c. Menggali informasi lebih lanjut dengan memberi kesempatan kepada pasien untuk mengeksplorasi masalah penggunaan obat.
- d. Memberikan penjelasan kepada pasien untuk menyelesaikan masalah penggunaan obat.
- e. Melakukan verifikasi akhir untuk memastikan pemahaman pasien.

Apoteker mendokumentasikan konseling dengan meminta tanda tangan pasien sebagai bukti bahwa pasien memahami informasi yang diberikan dalam konseling (Permenkes, 2016).

1.5 APOTEK

Pengertian apotek menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1332/MENKES/SK/X/2001 yaitu sebagai suatu tempat dilakukannya pekerjaan kefarmasian, penyaluran sediaan farmasi dan perbekalan kesehatan lainnya kepada masyarakat. Berdasarkan Peraturan

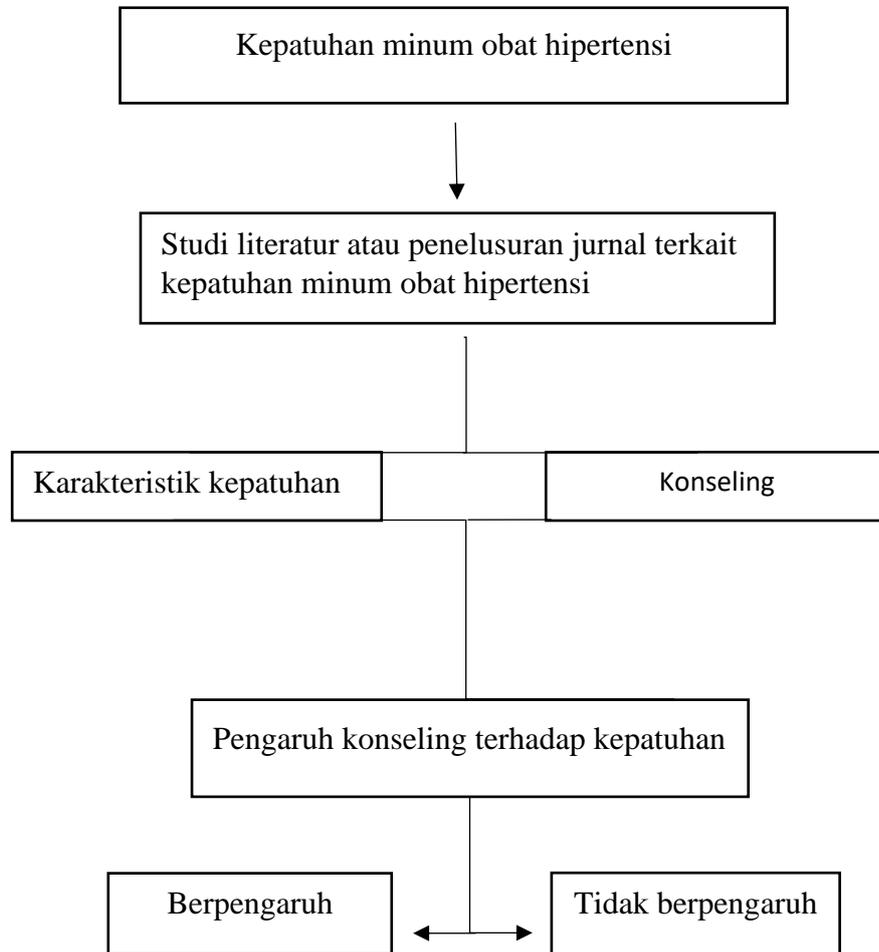
Pemerintah Republik Indonesia N0. 25 tahun 1980, tugas dan fungsi apotek adalah sebagai berikut (Permenkes, 2016):

- a. Tempat pengabdian profesi seorang Apoteker yang telah mengucapkan sumpah jabatan.
- b. Sarana farmasi yang melaksanakan peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran dan penyerahan obat atau bahan.
- c. Sara penyalur perbekalan farmasi yang harus menyebarkan obat yang diperlukan masyarakat secara meluas dan merata.

Dalam Kepmenkes RI No. 1027/Menkes/SK/IX/2004, pengolahan suatu apotek meliputi (Permenkes, 2016):

- a. Pembuatan, pengolahan, peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran, dan penyerahan obat atau bahan obat.
- b. Pengadaan, penyimpanan, penyaluran, dan penyerahan perbekalan farmasi lainnya.
- c. Pelayanan informasi mengenai perbekalan farmasi (Permenkes, 2016):
 - 1) Pelayanan informasi obat dan perbekalan farmasi diberikan baik kepada dokter dan tenaga kesehatan lainnya maupun kepada masyarakat.
 - 2) Pengamatan dan pelaporan informasi mengenai khasiat, keamanan, bahaya dan suatu obat maupun perbekalan farmasi lainnya.

1.6 KONSEP PENELITIAN



Gambar 2. 4 konsep penelitian