

HUBUNGAN INTERAKSI OBAT TERHADAP EFEKTIVITAS OBAT ANTIHIPERTENSI DI RSUD dr. R. SOETRASNO REMBANG

Heni Setyoningsih^{1*}, Farika Zaini²

^{1,2}Program Studi S-1 Farmasi STIKES Cendekia Utama Kudus

Email: heni_setyoningsih@yahoo.co.id

ABSTRAK

Hipertensi merupakan faktor penyebab terbesar munculnya penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, stroke, jantung coroner, dan gagal ginjal yang dapat menyebabkan kematian jika proses terapi tidak rasional. Penatalaksanaan terapi farmakologis pada pasien hipertensi diperlukan obat kombinasi antihipertensi untuk mendapatkan tekanan darah yang ditargetkan. Obat antihipertensi tersebut antara lain golongan (ACEI) *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*, (ARB) *Angiotensin Reseptor Blocker*, α *Blocker*, (CCB) *Calcium Channel Bloker*, dan diuretika hal ini menyebabkan pasien harus mendapatkan obat antihipertensi 2 macam atau lebih sehingga mengakibatkan polifarmasi yang beresiko munculnya interaksi obat (*Drug Interactions*). *Drug Interactions* termasuk bagian dari *Drug Related Problems* (DRPs) yang paling sering terjadi dan mengakibatkan menurunnya efektivitas penggunaan obat. Penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengetahui jenis *drug interactions* yang terjadi pada pasien yang mendapat obat antihipertensi 2 atau lebih serta hubungan antara kejadian *drug interactions* terhadap efektivitas obat antihipertensi di RSUD dr.R. Soetrasno Rembang. Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan metode deskriptif *cross sectional*. Pengambilan data didapatkan dari *medication record* pasien yang berisi identitas pasien, catatan obat yang didapatkan pasien dan kejadian interaksi obat menggunakan aplikasi *Drug Interaction Checker* pada Medscape dan literatur lain seperti *Stockley's Drug Interaction*. Data yang telah didapatkan kemudian diuji dengan SPSS 16 menggunakan *Chi square test*. Berdasarkan hasil penelitian pasien yang mendapatkan polifarmasi sebanyak 73,2% dan mengalami interaksi obat sebanyak 75,6% dari total 41 pasien. Kejadian interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan mayor 25,3%, moderat 45,3% dan minor 29,3% sedangkan kejadian interaksi obat dilihat dari mekanismenya didapatkan hasil kejadian interaksi farmakokinetik 38,7%, kejadian interaksi farmakodinamik 58,7% dan tidak diketahui 2,6%. Hasil statistik diperoleh nilai $P = 0,807$ ($P \geq 0.05$) maka dapat diartikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara interaksi obat dengan efektivitas obat antihipertensi.

Kata Kunci: Hipertensi, Interaksi Obat, Efektivitas Obat, Antihipertensi

ABSTRACT

Hypertension is the biggest risk factor for cardiovascular disease such as heart failure, stroke, coronary heart disease, and kidney failure which can cause death if the therapy process is not rational. The management of pharmacological therapy in hypertensive patients requires a combination of antihypertensive drugs to achieve the target blood pressure. These antihypertensive drugs include the class (ACEI) Angiotensin Converting Enzym Inhibitor, (ARB) Angiotensin Receptor Blocker, Blocker, (CCB) Calcium Channel Blocker, and diuretics. drug interactions occur. Drug interactions including Drug Related Problems

(DRPs) are the most common and result in decreased drug effectiveness. This study aims to determine the types of drug interactions in patients receiving 2 or more antihypertensive drugs and the relationship between drug interactions and the effectiveness of antihypertensive drugs in RSUD dr.R. Soetrasno Rembang. This study used a descriptive cross sectional method. The data were obtained from the patient's medical record which contains the patient's identity, patient medication records and the incidence of drug interactions based on the Drug Interaction Checker application on Medscape and other literature such as Stockley's Drug Interaction. The data that has been obtained is then processed using the Chi square test SPSS.16. Based on the results of the study, 73.2% of patients received polypharmacy and 75.6% of the total 41 patients who had drug interactions. The incidence of drug interactions based on the severity of major 25.3%, moderate 45.3% and minor 29.3% while the incidence of drug interactions based on the mechanism of pharmacokinetic interaction was 38.7%, pharmacodynamic interactions were 58.7% and unknown 2.6%. Statistical results showed the value of $P = 0.807$ ($P > 0.05$) so there was no significant relationship between drug interactions and the effectiveness of antihypertensive drugs.

Keywords: Hypertension, Drug Interaction, Drug Effectiveness, Antihypertensive

LATAR BELAKANG

Hipertensi merupakan kondisi kenaikan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik yang bersifat menetap pada angka lebih dari 140/90 mmHg. Tekanan sistolik pada angka 140 menunjukkan tekanan pada pembuluh arteri ketika jantung berkontraksi sedangkan tekanan diastolik pada angka 90 menunjukkan tekanan pada saat jantung berelaksasi. Tekanan darah normal menurut WHO (*World Health Organization*) adalah < 135/85 mmHg. Hipertensi sesuai etiologinya terdiri dari hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder (renal). Hipertensi primer disebut juga hipertensi idiopatik karena tidak diketahui secara pasti penyebabnya (Mahardika & Wardani, 2021). Hampir lebih dari 90% pasien yang mengalami hipertensi primer. Hipertensi termasuk golongan penyakit yang membutuhkan perawatan primer sehingga karena penyebab terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, stroke, jantung coroner, dan gagal ginjal yang dapat menyebabkan kematian jika proses terapi tidak rasional (JNC, 2013).

Jumlah pasien hipertensi di Indonesia kebanyakan dialami pada usia produktif yaitu lebih dari 18 tahun menunjukkan angka 34,11%. Kasus hipertensi berdasarkan jenis kelamin pada perempuan lebih tinggi sebanyak 36,9% dan pada pria sebesar 31,3%, kejadian tersebut kemungkinan disebabkan oleh mudahnya seorang perempuan mengalami stress daripada pria (Riskesdas, 2018). Jumlah tersebut akan meningkat diperkirakan akan naik pada tahun 2000 sebanyak 1 miliar, hal ini terjadi bila upaya yang tepat tidak dilakukan dan terus mengalami peningkatan di tahun 2025, penduduk dengan hipertensi diprediksi meningkat sebesar 29% yaitu kurang lebih 1,6 miliar penduduk dunia (Tedjakusmana, 2012).

Secara etiologi hipertensi bersifat multifaktor seperti faktor genetik, hiperaktivitas susunan saraf simpatetis, sistem renin angiotensin, defek dalam ekstraksi natrium (Na), meningkatnya Na dan kalsium (Ca) intraseluler dan faktor gaya hidup seperti makanan tidak sehat, minum alkohol dan kebiasaan merokok (Tjandrawinata, 2012). Pasien hipertensi tidak cukup dengan 1 obat untuk mencapai tekanan darah normal tetapi diperlukan kombinasi obat antihipertensi seperti golongan (ACEI) *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*, (ARB) *Angiotensin Reseptor Blocker*, α *Blocker*, (CCB) *Calcium Channel Bloker*, dan diuretika (James *et al.*, 2013).

Adanya penggunaan kombinasi beberapa obat hipertensi dan penyakit penyerta beresiko munculnya kejadian *drug Interactions* atau interaksi obat. *Drug Interactions* merupakan masalah yang dapat berpengaruh terhadap efektivitas obat sehingga menyebabkan terapi pasien tidak tercapai, kejadian *drug Interactions* ketika efektivitas dari salah suatu obat di ubah oleh obat jenis lain (Mahamudu, Citraningtyas & Rotinsulu., 2017). Beberapa obat berinteraksi dengan cara unik bukan dengan mekanisme tunggal, tetapi sering terjadi dengan dua atau lebih mekanisme yang secara bersamaan, mekanisme ini yang terjadi secara farmakokinetik dan secara farmakodinamik (Stockley, 2008). Interaksi obat sesuai mekanisme terjadinya salah satunya mekanisme farmakokinetik yaitu interaksi obat merubah proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari obat lainnya. Sedangkan interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik yaitu interaksi yang terjadi pada reseptor dan menyebabkan peningkatan efektivitas salah satu obat yang bersifat sinergis dan bila mengakibatkan penurunan efektivitas salah satu obat bersifat antagonis (Scott & Scott, 2013). Sejumlah studi tentang kejadian *drug interactions* diperkirakan sekitar 2,2% sampai 30% pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit dan sekitar 9,2% sampai 70,3% pada pasien yang menjalani pengobatan di luar rumahsakit (Gitawati, 2008). Sesuai penelitian di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta kejadian interaksi obat antihipertensi dengan obat lainnya sebesar 40 orang (54,79%) dan tidak adanya interaksi obat sebanyak 33orang (45,21%) (Rahmiati & Supadmi, 2012).

Berdasarkan prevalensi angka kejadian di atas tentang adanya interaksi obat pada pasien hipertensi, sehingga sangat diperlukan penelitian tentang interaksi obat serta terhadap

efektivitas obat antihipertensi.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian kuantitatif yang menggunakan desain deskriptif *non eksperimental* dengan *cross sectional* yaitu menganalisis hubungan interaksi obat sebagai variabel independen dengan efektivitas obat antihipertensi sebagai variabel dependen. Data dikumpulkan secara prospektif dengan melakukan pengamatan pada sejumlah subyek yang diteliti mengetahui suatu kejadian yang belum ada atau terjadi (Masturoh & Anggita, 2018).

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. R. Soetrasno Rembang di Poli penyakit dalam pada Instalasi Rawat jalan. Penelitian dilakukan pada bulan Maret Tahun 2020.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang digunakan meliputi keseluruhan pasien yang menjalani pengobatan pada poli penyakit dalam di Rumah Sakit Umum Daerah dr. R. Soetrasno Rembang dan menderita penyakit hipertensi paling sedikit 2 bulan sebelum penelitian dilakukan dan paling sedikit sudah melakukan kontrol sebulan sebelum penelitian.

Sampel merupakan populasi memenuhi syarat dalam kriteria inklusi. Sampel penelitian diambil secara total sampling yaitu jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian secara keseluruhan pada pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dan selanjutnya di gunakan sebagai responden. Kriteria inklusi adalah kriteria bila sampel telah menggambarkan keseluruhan populasi penelitian dan secara teori memenuhi syarat serta topik dan kondisi penelitian yang mengikat. (Masturoh & Anggita, 2018).

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

1. Pasien yang bersedia menjadi responden
2. Pasien dengan usia > 20 tahun
3. Pasien menjalani pengobatan obat antihipertensi
4. Pasien mengalami hipertensi selama 2 bulan sebelum penelitian
5. Pasien hipertensi dan telah melakukan kontrol ke Rumah Sakit paling sedikit 1 bulan sebelum dilakukan penelitian.
6. Pasien dengan data catatan medis lengkap antara lain jenis kelamin, umur, status pekerjaan, tingkat pendidikan, diagnosa hipertensi dari awal diagnosa sampai penelitian dilakukan, daftar obat yang diperoleh, diagnosa penyakit lainnya.

Instrumen Penelitian

1. Data catatan medik lengkap meliputi jenis kelamin, umur, status pekerjaan, pendidikan formal, awal diagnosa dokter sampai dilakukan penelitian, daftar obat yang diperoleh, diagnosa penyakit selain hipertensi.
2. Formulir pengambilan data tentang identitas pasien, pengobatan yang diperoleh dan diagnosa penyakit pasien.
3. Literatur pendukung *Drug Interaction Checker* pada aplikasi Medscape dan *Stockley's Drug Interaction* edisi 8.

Analisa Data

Analisis data dalam penelitian dengan uji univariat yang digunakan untuk mengkalkulasi penyebaran dan frekuensi dari karakteristik responden dan kejadian *drug interactions* pada pasien hipertensi. Data interaksi obat diperoleh setelah melakukan studi literatur menggunakan *Drug Interaction Checker* pada aplikasi Medscape dan *Stockley's Drug Interaction* edisi delapan.

Analisis bivariat yaitu analisis yang diaplikasikan pada 2 variabel yang kemungkinan

saling berkorelasi dan berhubungan (Notoatmodjo, 2018). Penelitian ini menggunakan analisis tersebut untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya hubungan antara dua variabel baik variabel *dependen* (interaksi obat) dan variabel *independen* (efektivitas obat antihipertensi). Analisis tersebut digunakan dalam mengidentifikasi hubungan antara kejadian *drug interactions* antihipertensi dengan efektivitas penggunaan obat antihipertensi.

Data yang diperoleh di analisis dengan uji statistik SPSS (*Statistical Package For The Sosial Science*) 16.0 dengan uji *frequencies* untuk melihat jumlah dan persentase karakteristik pasien serta untuk mengetahui adanya hubungan antara interaksi obat dengan efektivitas penggunaan obat menggunakan uji *Chi Square* untuk dengan taraf signifikan (0.05).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Karakteristik pasien yang mengalami hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang dalam penelitian ini terlihat pada tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Responden Pasien Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang

| Karakteristik pasien | Jumlah N = 41 | Persentase (%) |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| Jenis kelamin | | |
| Laki – laki | 21 | 51,2 |
| Perempuan | 20 | 48,8 |
| Usia (tahun) | | |
| 20 - 40 | 7 | 17,1 |
| 41 – 60 | 19 | 46,3 |
| ≥ 60 | 15 | 36,6 |
| Tingkat pendidikan | | |
| SD | 8 | 19,5 |
| SLTP | 16 | 39,1 |
| SLTA | 11 | 26,8 |
| S1 | 6 | 14,6 |
| Lainnya | 0 | 0 |
| Pekerjaan | | |
| Tidak bekerja | 9 | 22,0 |
| PNS | 5 | 12,2 |
| Wiraswasta | 8 | 19,5 |
| Pegawai swasta | 5 | 12,2 |
| IRT | 6 | 14,6 |
| Lainnya | 8 | 19,5 |

Sumber : Data primer (2020)

Tabel 1 memperlihatkan jumlah keseluruhan pasien yang mengalami hipertensi selama penelitian di poli penyakit dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang sebanyak 41 pasien. Jumlah laki – laki cenderung lebih tinggi sebanyak 51,2% (21 pasien) dan pasien perempuan sebanyak 48,8 % (20 responden). Laki-laki yang menderita hipertensi lebih besar dari pada perempuan hal ini disebabkan karena pada pria tidak mempunyai hormon esterogen karena hormon tersebut berpengaruh terhadap *syndrom withdrawal* esterogen pada perempuan terutama sebelum perempuan mendapatkan menopause yang mempunyai fungsi untuk menaikkan kadar atau jumlah *High Density Lipoprotein* (HDL). Adanya peningkatan jumlah HDL yang lebih rendah dan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang lebih tinggi maka akan mempengaruhi munculnya aterosklerosis sehingga menyebabkan naiknya tekanan darah (Novitaningtyas, 2014). Penelitian ini mempunyai hasil yang sesuai dengan penelitian lain pada laki – laki cenderung lebih tinggi 2,32 kali dibandingkan perempuan

dengan prevalensi dari 918 pasien hipertensi pada responden laki – laki sebanyak 267 pasien (29,1%) dan jumlah kejadian dari 1285 pasien hipertensi ada sebanyak 268 pasien (20,9%) pada pasien perempuan (Cuong *et al.*, 2019). Kondisi hipertensi berhubungan dengan penerapan pola hidup yang kurang sehat dan faktor pemicu lainnya seperti obesitas, konsumsi makanan berserat yang kurang, stress, kebiasaan merokok, konsumsi garam berlebih dan kebiasaan minum alkohol(Princewel *et al.*, 2019).

Karakteristik responden berdasarkan usia menunjukkan jumlah pasien yang mengalami hipertensi terbesar pada usia 41 – 60 tahun sebanyak 46,3% (17 orang), kemudian usia lebih dari 60 tahun sebanyak 36,6% (15 pasien). Hal tersebut dikarenakan adanya perubahan alamiah tubuh seiring bertambahnya usia yang memberikan pengaruh pada kerja pembuluh darah, jantung dan hormon. Umur merupakan faktor pemicu hipertensi yang tidak akan dapat dirubah hal tersebut dikarenakan hal tersebut bersifat kompleks. Umur dapat mengakibatkan munculnya hipertensi dikarenakan semakin meningkatnya umur seseorang maka resiko munculnya hipertensi akan semakin meningkat (Princewel *et al.*, 2014).

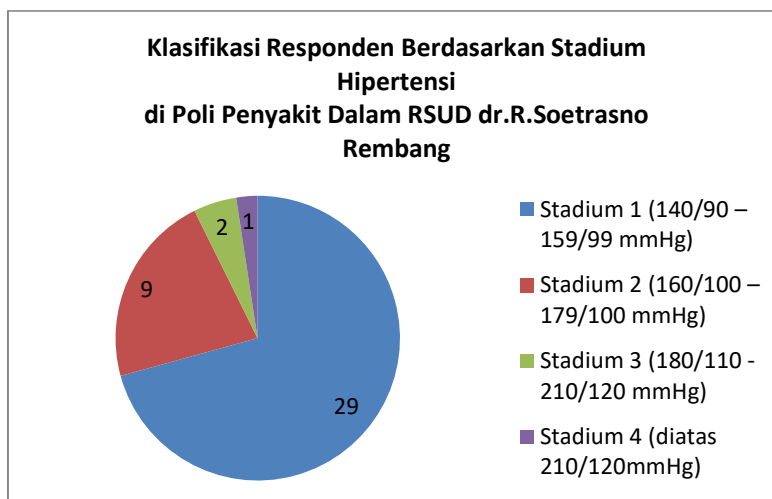
Karakteristik responden dilihat dari tingkat pendidikan formal pasien paling banyak terjadi pada tingkat SLTP (Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama) sebanyak 39,1% (16 responden) dan SLTA (Sekolah Lanjutan Tingkat Atas) sebanyak 26,8% (11 responden). Hal tersebut dikarenakan tingkat pendidikan formal dari setiap daerah pasti berbeda-beda misalnya pasien yang bertempat tinggal didaerah yang jauh dan akses sekolah sulit ditempuh maka mengakibatkan kecenderungan masyarakat didaerah tersebut mempunyai tingkat pendidikan yang rendah hal ini tentunya dapat berpengaruh terhadap kemampuan pasien dalam merespon suatu informasi. Berdasarkan penelitian (Anggara & Prayitno, 2013) bahwa pendidikan formal berpengaruh terhadap naiknya tekanan darah dikarenakan adanya kebiasaan pola hidup sehari-hari yang tidak sehat seperti merokok, konsumsi alkohol berlebih, jenis makanan yang sembarangan tanpa melihat nilai gizi, dan kegiatan fisik yang kurang (Anggara & Prayitno, 2013).

Karakteristik responden dilihat dari mata pencaharian atau pekerjaan pasien hipertensi paling banyak pada kelompok tidak bekerja dengan jumlah sebanyak 22% (9 orang),kemudian sebagai wiraswasta dan yang lain seperti menjadi perangkat di balai desa, nelayan dan petani masing - masing sebanyak 19,5% (8 orang), responden sebagai IRT (Ibu Rumah tangga) sebanyak 14,6% (6 orang), responden sebagai Pegawai Negeri Sipil (PNS) dan sebagai pegawai swasta sebanyak 12,2% (5 orang). Pasien yang mempunyai aktivitas rendah lebih rentan mengalami hipertensi di bandingkan pasien yang mempunyai aktivitas tinggi sebagaimana penelitian terdapat sebanyak 46% orang dengan kegiatan yang tinggi mempunyai tekanan darah dalam rentang normal (Novitaningtyas, 2014).

Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi responden dilihat dari stadium hipertensi di poli penyakit dalam Rumah Sakit dr. R. Soetrasno Rembang terdapat pada gambar 1.

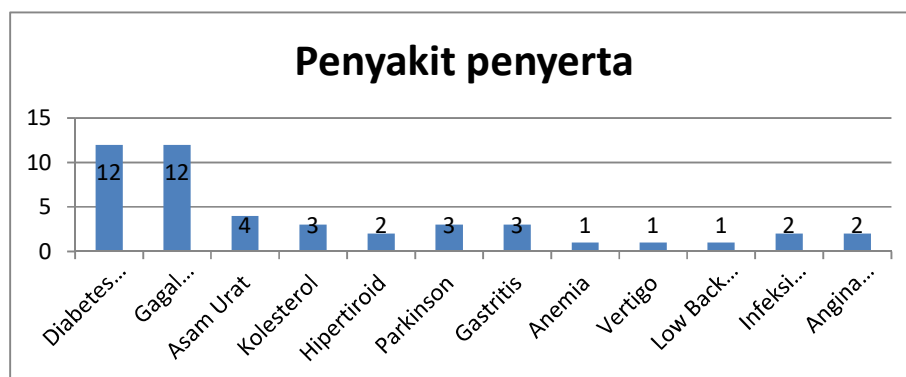
Gambar 1 menunjukkan klasifikasi responden dilihat dari stadium hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang. Pasien dengan hipertensi stadium 1 sebanyak 70,7%(29 responden), hal tersebut kemungkinan disebabkan pasien dengan hipertensi pada stadium 1 terbanyak karena pengukuran tekanan sistole dan diastole didapatkan ketika pasien melakukan kunjungan ke RS (Rumah Sakit) di bandingkan ketika kunjungan pada awal pemeriksaan, sehingga sangat dimungkinkan tekanan systole dan diastole pasien sudah menurun.



Gambar 1 Klasifikasi Responden Berdasarkan Stadium Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. Soetrasno Rembang

Klasifikasi Penyakit Penyerta

Karakteristik responden berdasarkan penyakit lain selain hipertensi atau penyakit penyerta di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang dapat ditunjukkan gambar 2.



Gambar 2 Klasifikasi Responden Berdasarkan Penyakit Penyerta Pasien Hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang

Karakteristik berdasarkan diagnosa lain atau penyakit penyerta paling tinggi pasien dengan gagal jantung dan Diabetes Mellitus (DM) keduanya sebanyak 26,1% (12 pasien). Pasien hipertensi yang mempunyai perilaku hidup yang tidak baik atau sehat, mempunyai aktivitas kerja yang tinggi dan tidak berkala melakukan pemeriksaan tekanan darah merupakan penyebab naiknya resiko mengalami gagal jantung. Hal tersebut hampir sama dengan penelitian yang di lakukan oleh Wang et al (2017) bahwa sebagian besar pasien hipertensi dengan komorbid penyakit jantung coroner, Diabetes Mellitus dan hyperlipidemia hal tersebut dipengaruhi oleh faktor demograsi, sosial ekonomi dan geografis. Pada penelitian yang lain menunjukkan bahwa pasien yang mengalami hipertensi dengan beberapa penyakit lain misalnya Diabetes Mellitus (DM), Gagal Jantung, kolesterol, dan stroke maka pasien pada kelompok ini akan memperoleh terapi dengan jumlah banyak dan beberapa jenis obat yang harus diminum secara bersama – sama sehingga menyebabkan resiko munculnya interaksi obat semakin besar. Faktor-faktor ini berkaitan dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri sehingga kerja dari otot jantung akan naik dan mengakibatkan terjadinya *Heart*

Failure (Bangsawan & Purbianto, 2013).

Pasien dengan hipertensi dan di sertai penyakit lain seperti penyakit kardiovaskular dapat menyebabkan kejadian morbiditas serta mortalitas terutama pada pasien dengan usia dewasa dan penyakit lain seperti DM, mekanisme ini muncul disebabkan dimediasi oleh incretin dari *Renin angiotensin sistem aldosteron* (Cryer, Horani & Dipette., 2016). Pada penelitian lain terjadinya perombakan yang terjadi secara ekstensif pada calsium calmodulin yang dapat menyebabkan hambatan transkripsi gen insulin pada sel pankreas serta meningkatnya jumlah calsium melalui intraseluler (Santulli *et al*, 2012). Pasien dengan penyakit lain Diabetes Mellitus yang mempunyai *Blood Pressure* (BP) tidak terkontrol menyebabkan munculnya penyebaran nefropati diabetik, ekspansi pada cairan luar sel dan meningkatnya pembuluh arteri (Izzo *et al.*, 2009).

Profil Obat yang digunakan

Karakteristik responden dilihat dari profil obat yang di gunakan baik obat hipertensi tunggal maupun gabungan ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2 Karakteristik Responden Berdasarkan Profil Penggunaan Obat Antihipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang

| Nama Obat | Jumlah | Persentase (%) |
|---|-----------|----------------|
| Kombinasi | | |
| Amlodipin + Ramipril | 8 | 26,7 |
| Amlodipin + Lisinopril | 3 | 10 |
| Amlodipin + Bisoprolol | 2 | 4,9 |
| Amlodipin + Captopril | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Candesartan | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Hidrochlortiazid | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Irbesartan | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Spironolacton | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Valsartan | 1 | 3,3 |
| Captopril + Kandesartan | 1 | 3,3 |
| Captopril + Lisinopril | 1 | 3,3 |
| Hidrochlortiazid + Diltiazem | 1 | 3,3 |
| Hidrochlortiazid + Bisoprolol Hcl | 1 | 3,3 |
| Ramipril + Valsartan | 1 | 3,3 |
| Valsartan + Diltiazem | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Spironolacton + Bisoprolol | 1 | 3,3 |
| Amlodipin + Spironolacton + Valsartan | 1 | 3,3 |
| HCTZ + Spironolacton + Kandesartan | 1 | 3,3 |
| Valsartan + Ramipril + Bisoprolol | 1 | 3,3 |
| Valsartan + Ramipril + Hidrochlortiazid | 1 | 3,3 |
| Total | 30 | 73,2 |
| Amlodipin | 8 | 72,7 |
| Propanolol | 1 | 9,1 |
| Ramipril | 1 | 9,1 |
| Valsartan | 1 | 9,1 |
| Total | 11 | 26,8 |

Sumber : Data primer (2020)

Tabel 2 memperlihatkan responden dengan diagnosa hipertensi paling besar memperoleh obat antihipertensi tunggal sebanyak 26,8% (11 pasien) sedangkan responden yang memperoleh obat kombinasi atau gabungan sebanyak 73,2% (30 pasien). Golongan antihipertensi tunggal terbesar menggunakan CCB (*Calcium Channel Blocker*) yaitu amlodipin sebesar 72,7 %. Obat ini mempunyai mekanisme kerja memberikan hambatan pada ion-ion calsium yang akan masuk ke transmembran di jantung serta otot polos dan menjadi inhibitor influks calsium biasa disebut sebagai antagonis ion kalsium atau *Slow*

Channel Blocker sehingga pada golongan tersebut sangat adekuat dalam membantu penurunan nilai *Blood Pressure* (Fitriyani, 2017). Amlodipin juga mempunyai kelebihan yaitu $t_{1/2}$ (waktu paruh) yang cukup panjang dengan t_{max} 6 sampai 9 jam dan memiliki *prolonged effect* hal tersebut menyebabkan penggunaanya cukup sehari sekali (Hartiwan, Alifiar & Fatwa., 2018).

Klasifikasi obat antihipertensi gabungan atau kombinasi terbesar penggunaan ramipril dan amlodipin sebanyak 26,7%. Penggunaan keduanya yaitu CCB dan ACEI sangat efektif diberikan pada pasien dengan hipertensi karena dalam penelitian keduanya mempunyai bukti efektif dalam menurunkan *Blood Pressure* secara maksimal. ACEI juga dapat meningkatkan tolerabilitas dari penggunaan CCB, hal ini di sebabkan efektivitas yang didapatkan dari ACEI mampu mengurangi meningkatnya detak jantung akibat penggunaan CCB (Gumi, Larasanty & Udayani., 2012). Penatalaksanaan awal terapi gabungan pada obat antihipertensi adalah golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) dan *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACEI) dimana kedua golongan tersebut sangat baik pada terapi gabungan pasien hipertensi disertai penyakit lain terutama DM yang terbukti sangat efektif untuk memperoleh target tekanan darah sesuai keinginan (JNC 8, 2013). Penggunaan gabungan golongan CCB dan ACEI muncul efektivitas yang baik sehingga sangat efektif untuk menurunkan jumlah proteinuria dengan waktu yang lebih cepat sehingga efek terapi dapat tercapai dibandingkan pemberian obat antihipertensi secara tunggal atau monoterapi (Huang *et al.*, 2016).

Interaksi Obat

Interaksi obat dalam penelitian ini di lihat berdasarkan tingkat keparahan dan mekanismenya sebagaimana pada tabel 3.

Tabel 3 Kejadian Interaksi Obat dilihat dari Tingkat Keparahannya di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang

| Tingkat Keparahannya | Jumlah | Persentase (%) |
|----------------------|--------|----------------|
| Mayor | 19 | 25,3 |
| Moderat | 34 | 45,3 |
| Minor | 22 | 29,3 |

Interaksi obat dilihat dari tingkat keparahan terdapat tiga kategori antara lain tingkat keparahan mayor, moderat dan minor. Tingkat keparahan mayor mempunyai potensi pada munculnya efek yang serius terhadap pasien sehingga bisa menyebabkan rusaknya organ tubuh tertentu bahkan hilangnya nyawa pada pasien. Keparahannya moderat berpotensi memberikan pengaruh efek sedang, dengan terjadinya kerusakan organ tubuh sehingga membutuhkan terapi tambahan. Keparahannya minor mempunyai potensi munculnya efek yang lebih ringan maka dapat di tangani dengan segera dan sebaik mungkin.

Berdasarkan tabel 3 tingkat keparahan interaksi obat pasien yang paling besar keparahannya moderat sejumlah 34 responden (45,3%), tingkat keparahannya minor dengan jumlah 22 responden (29,3%) dan tingkat keparahannya mayor dengan jumlah 19 responden (25,3%). Kejadian interaksi obat paling banyak amlodipine dengan metformin termasuk kategori moderat dan amlodipin dengan simvastatin termasuk dalam kategori mayor masing - masing terdapat 5 kasus (6,7%) kejadian interaksi. Pada tingkat keparahannya mayor terbanyak yaitu kombinasi amlodipine dan simvastatin yang akan berpotensi *rhabdomyolisis* (beresiko miopati) dengan meningkatkan kadar obat dari simvastatin, namun penggunaan kombinasi amlodipin dan simvastatin sebaiknya diberikan dengan dosis golongan statin yang laing rendah dan maksimal 20 mg/hari (Stockley, 2008).

Pada tingkat keparahannya moderat terbanyak yaitu kombinasi amlodipin dan metformin (6,7%) dapat menyebabkan hiperglikemia. Amlodipin dapat menurunkan efektifitas hipoglikemik dari metformin dengan mekanisme antagonis farmakodinamik

sedangkan metformin termasuk obat diabetes mellitus oral yang sangat dimungkinkan munculnya interaksi dengan obat lain paling besar karena menyebabkan interaksi dengan obat yang bersifat kationik lainnya melalui transporter ion kationik organik di dalam ginjal (Fitriyah, 2018). Pada tingkat keparahan minor terbanyak kombinasi furosemide dan thiamine. Furosemide dapat menurunkan efek vitamin oleh peningkatan pembersihan darah (Medscape, 2020).

Berikutnya pada tabel 4 dapat dilihat kejadian interaksi obat berdasarkan mekanisme kerja obat.

Tabel 4 Kejadian Interaksi Obat dilihat dari Mekanisme Interaksi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang

| Mekanisme Interaksi | Jumlah | Persentase (%) |
|---------------------|--------|----------------|
| Farmakokinetika | 29 | 38,7 |
| Farmakodinamika | 44 | 58,7 |
| Tidak di ketahui | 2 | 2,6 |

Sumber : Data primer yang diolah (2020)

Pada tabel 4 kejadian interaksi obat berdasarkan mekanisme kerja terbanyak terjadi dengan mekanisme farmakodinamik terdapat 44 responden (58,7%), mekanisme farmakokinetik terdapat 29 responden (38,7%) dan mekanisme yang tidak di ketahui terdapat 2 responden (2,6%). Hal ini memperlihatkan bahwa obat-obat yang diminum saling berikatan dan terjadi interaksi pada sisi reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga menyebabkan efek yang aditif, sinergis (saling memperkuat), dan antagonis (saling meniadakan).

Penelitian ini hampir sama dengan yang dilakukan Rahmiati & Supadmi (2016) mekanisme farmakodinamik sebanyak 37 kasus (62,71%). Interaksi obat berdasarkan mekanisme kerja dengan jenis interaksi farmakokinetik salah satunya yaitu furosemide dan bisoprolol bila digunakan bersamaan dapat menurunkan *Blood Pressure* dan detak jantung pasien menjadi lebih lambat serta dapat resiko terjadinya hiperglikemia dan hipertrigliseridemia akan meningkat terutama pada pasien yang memiliki penyakit penyerta dengan DM.

Interaksi obat berdasarkan mekanisme kerja dengan jenis interaksi farmakodinamik salah satunya yaitu amlodipine dan bisoprolol bila digunakan secara bersamaan dapat menghambat metabolisme oksidatif beta bloker dan efek farmakologi aditif dengan penurunan *Blood Pressure* dan detak jantung (Dasopang, 2014). *Drug Interaction* dilihat dari mekanisme kerja dengan jenis interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) yaitu Metformin dan Lisinopril secara bersamaan mampu memperbaiki efek dari metformin dalam penurunan glukosa darah pasien dengan mekanisme kerja yang tidak diketahui secara jelas, dengan manifestasi klinis seperti sakit kepala, merasa lapar, lemah dan tremor (Nurlaela, Mukaddas & Faustin., 2015).

Tabel 5 menunjukkan persentase kejadian keseluruhan interaksi obat hipertensi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang.

Tabel 5 Interaksi Obat dilihat dari Tingkat Keparahan dan Mekanisme Interaksi di Poli Penyakit Dalam RSUD dr. R. Soetrasno Rembang

| Interaksi obat | Jumlah N = 41 | Persentase(%) |
|--------------------------|------------------|---------------|
| Ada interaksi obat | 31 | 75,6 |
| Tidak ada interaksi obat | 10 | 24,4 |
| Total | 41 | 100 |

Sumber : Data primer (2020)

Pada tabel 5 dapat dilihat kejadian interaksi obat di Poli Penyakit Dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang sebesar 31 responden (75,6%) dan tidak terdapat kejadian interaksi obat sebanyak 10 responden (24,4%). Kejadian interaksi obat ini terjadi secara tidak mutlak karena kejadian ini timbul dengan adanya efek obat yang tidak saling menyatu dari obat satu dengan obat lainnya serta kejadian interaksi obat ini bisa juga saling menutupi untuk mencapai efek terapi karena interaksi yang terjadi dua obat atau lebih. Kejadian potensi interaksi obat dipertimbangkan dengan hasil pemeriksaan laboratorium, tekanan darah pasien saat kontrol dan keluhan yang di rasakan oleh pasien yang mungkin karena efek samping obat setelah di minum yang di duga oleh timbulnya interaksi obat (Mariam, 2016).

Berikutnya tabel 6 menunjukkan hubungan antara interaksi obat terhadap efektivitas obat antihipertensi di Rumah Sakit dr. Soetrasno Rembang.

Tabel 6 Hubungan Kejadian Interaksi Obat dengan Efektivitas Obat Antihipertensi di Penyakit Dalam RSUD dr.R.Soetrasno Rembang Bulan Maret 2020

| Efek Terapi | Kejadian Interaksi Obat | | Total | P. value |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|----------|
| | Ada interaksi Obat | Tidak ada interaksi obat | | |
| Efektivitas Obat Tercapai | 27 | 9 | 36 | 0.807 |
| Efektivitas Obat Tidak Tercapai | 4 | 1 | 5 | |

Sumber : Data primer (2020)

Tabel 6 memperlihatkan bahwa hubungan kejadian interaksi obat terhadap efektivitas penggunaan obat antihipertensi menggunakan SPSS.16 dengan *chi-Square test* di dapatkan nilai $P = 0.807$ ($P \geq 0.05$) hal tersebut dapat di artikan bahwa tidak ada terdapat hubungan yang signifikan dari kejadian interaksi obat dengan efektivitas penggunaan obat antihipertensi.

Pada tabel 6 terdapat pasien yang tidak ada kejadian interaksi obat namun efektivitas obat antihipertensi tidak tercapai. Pasien ini awalnya dengan tekanan darah tinggi (170/90 mmHg) kemudian diberikan obat antihipertensi tetapi TD tidak terkontrol sesuai yang di inginkan dan termasuk hipertensi stadium 1 (150/90 mmHg) sehingga pasien tersebut di anggap efektivitas dari penggunaan obat antihipertensi tidak tercapai karena terjadi penurunan TD pada *Systolic Blood Pressure* (SBP) sedangkan *Dyastolic Blood Pressure* (DBP) tidak terjadi penurunan. Hal ini memungkinkan karena tingkat kepatuhan pasien dalam minum obat yang rendah sehingga dapat mempengaruhi pencapaian efektivitas dari obat antihipertensi.

Pada tabel 6 terdapat pasien ada kejadian interaksi obat tetapi mencapai efektivitas obat antihipertensi tercapai seperti kejadian interaksi obat paling banyak tetapi efek terapi dari penggunaan obat tercapai dengan *Blood Pressure* awal 190/110 mmHg dan mengalami penurunan menjadi 160/80 mmHg, hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa pada pasien tersebut mencapai efek yang diinginkan. Pada pasien lain menunjukkan *blood pressure* semula 200/130 mmHg setelah mendapatkan obat antihipertensi terdapat penurunan menjadi 160/90 mmHg. Kejadian interaksi obat pada pasien tersebut tidak mempengaruhi efektivitas obat antihipertensi yang di berikan tetapi yang terjadi terkait penggunaan obat non hipertensi yaitu interaksi metilprednisolone dengan lansoprazole yang dapat menurunkan efek lansoprazole oleh metabolisme enzyme CYP3A4 (Medscape, 2020).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hasil penelitian menunjukkan kejadian interaksi pasien hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. R. Soetrasno Rembang sebanyak 31 pasien (75,6%) dan berdasarkan hasil statistik didapatkan hasil P value 0,807 ($P \geq 0,05$) sehingga dapat di tarik kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan antara kejadian interaksi obat dengan efektivitas obat antihipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. R. Soetrasno Rembang

Saran

Penelitian tentang interaksi obat pada pasien hipertensi dengan metode lain perlu dilakukan seperti menggunakan kuesioner metode DIPS (*Drug Interaction Problems Scale*) agar lebih mudah mengetahui seberapa skor kejadian interaksi obat tiap pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggara, F. H. D., & Prayitno, N. (2013). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Tekanan Darah Di Puskesmas Telaga Murni, Cikarang Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5, 1.
- Bangsawan. M., & Purbianto., (2013). Faktor risiko yang mempercepat terjadinya komplikasi gagal jantung pada klien hipertensi. *jurnal keperawatan*, 9(2), 145–150.
- Barokati. E. M., (2019). *Evaluasi Drug Related Problems (DRPs) Pasien Hipertensi Kategori Interaksi Obat dengan Obat di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sunan Kudus*. Skripsi. STIKES Cendekia Utama. Kudus.
- Cryer, M. J., Horani, T., & DiPette, D. J., (2016). Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *The Journal of Clinical Hypertension*, 18(2), 95–100. <https://doi.org/10.1111/jch.12638>.
- Cuong, Q., Bao, V., Tuan, A., Thang, V., Quan, M., Yang., & Duong., (2019). Associated Factors of Hypertension in Women and Men in Vietnam: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(23), 4714. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234714>.
- Dasopang, E.S., (2014). *Poli farmasi dan interaksi obat pada usia lanjut rawat jalan dengan sindrom metabolik di RSUP H Adam Malik Medan*. universitas sumatera utara. Medan.
- Fitriyah, S., (2018). *Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada pasien Diabetes Milletus Tipe 2 Komordibitas Hipertensi Periode 2016—2017*. Skripsi. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Fitriyani., (2017). *Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Kategori Interaksi Obat dengan Obat pada Pasien Hipertensi di RSUD Haji Makassar Prov. Sul-Sel Tahun 2016*. Skripsi. UIN Allaudin Makassar.
- Gitawati, R., (2008). Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *LitbangKes*, 18(4).
- Gumi, V. C., Larasanty, L. P. F., & Udayani, N. N. W., (2013). Identifikasi Drug Related Problems pada Penanganan Pasien Hipertensi UPT PusKesMas Jembrana. Universitas Udayana. Denpasar
- Hartiwan. M., Alifiar. I., & Fatwa, M. N., (2018). Kajian Interaksi Obat Potensial Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya Periode April—Mei 2017. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*.
- Huang, R.-S., Cheng, Y.-M., Zeng, X.-X., Kim, S., & Fu, P., (2016). Renoprotective Effect of the Combination of Renin- angiotensin System Inhibitor and Calcium Channel Blocker in Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease: Chinese Medical Journal, 129(5), 562–569. <https://doi.org/10.4103/0366 6999.176987>
- Izzo, R., Simone, G. D., Chinali, M., Iaccarino, G., Trimarco, B., Rozza, F., Giudice, R.,

- Luca, N. D., & Trimarco, V., (2009). Insufficient Control of Blood Pressure and Incident Diabetes. *Diabetes Care*, 32(5).
- James, P.A., Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.c., Himmelfarb, C.D., & Handler, J., (2013). Evidence-Based Guidline for The Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Commite (JNC 8). *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
- JNC, 8.(2013). 2014 Evidence-Based Guidline for the Management of High Blood Pressure in Adult.
- Mahamudu, Y. S., Citraningtyas, G., & Rotinsulu, H., (2017). Kajian potensi interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk periode Januari—Maret 2016. *Pharmacon*. 6.1-9.
- Mahardika MP, & Wardani TS.,(2021) *Farmakoterapi Kardiovaskular dan Renal*, Pustaka Baru Press, Yogyakarta.
- Mariam, S. (2016). Evaluasi Kejadian Interaksi Obat pada pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung. *Jurnal Farmamedika*, 1(1).
- Masturoh, I., & Anggita, T. N., (2018). *Metodiologi Penelitian Kesehatan*. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Jakarta.
- Medscape, (2020) [http//Medscape.2020](http://Medscape.2020).
- Notoatmodjo., (2018). *Metodiologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Novitaningtyas, T., (2014). Hubungan karakteristik (Umur, Jenis Kelamin, Tingkat pendidikan) dan Aktivitas Fisik dengan Tekanan Darah pada Lansia di Kelurahan Makam haji Kecamatan Kartasura Kabupaten Sukoharjo. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nurlaela, I., Mukaddas, A., & Faustin, I., (2015). Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Diabetes Milletus dengan Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Periode Maret—Juni Tahun 2014. *Universitas Taduloka*.
- Palupi DA., Setyoningsih H., Lina RN., Muliana H., Wijaya HM., Firmansyah G., Rahmawaty A.,(2022) *Buku Ajar Farmakologi*, Feniks Muda Sejahtera, Yogyakarta
- Princewel F., Cumber SN., Kimbi JA., Nkfusal CN., Keka EI., Viyoff VZ., Beteck TE., Bede F., Gwegweni JMT., Akum EA.,(2019) Prevalence and Risk Factors Associated With Hypertension Among Adults in a Rural Setting : The Case of Ombe, Cameroon, *PanAfrican Medical Journal*,34: 147: September 2019
- Rahmiati, S., & Supadmi, W., (2012). Kajian Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Hemodilisis di Bangsal Rawat Inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode 2010. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1), 97–110.
- Rikesdas, R., (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI.
- Santulli, G., Lombardi, A., Sorriento, D., Anastasio, A., Del Giudice, C., Formisano, P., Beguinot, F., Trimarco, B., Miele, C., & Iaccarino, G., (2012). Age-Related Impairment in Insulin Release: The Essential Role of 2-Adrenergic Receptor. *Diabetes*, 61(3), 692–701. <https://doi.org/10.2337/db11-1027>.
- Scott A., & Scott NG., (2013). Mechanism of Drug Interactions Pharmacy Tech Topics. Volume 18: No.3: July 2013.
- Stockley, I. H. (Ed.8). (2008). *Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance, and management* (8th ed). Pharmaceutical Press.
- Tedjasukmana, P., (2012). Tata Laksana Hpertensi. *Departemen Kardiologi, RS Premier Jatinegara dan RS Graha Kedoya*, 39.
- Wang J., Ma JJ., Liu J., Zeng DD., Song C., Cao Z.,(2017) Prevalence and Risk Factors of Comorbidities amon Hypertensive Patients in China., *International Journal of Medical Sciences*,2017:14(3):201-212.