

## Kajian Interaksi Obat Antihipertensi pada Resep Pasien Rawat Jalan di Satu Puskesmas Kabupaten Bandung Barat

Study of Antihypertension Drug Interactions in Outpatient in a Local Government Clinic in West Bandung Regency

<sup>1</sup>Sinta Nurhasanah, <sup>2</sup>Fetri Lestari, <sup>3</sup>Sri Peni Fitrianiingsih

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>sintanh04@gmail.com, <sup>2</sup>fetrilestari@gmail.com, <sup>3</sup>spffitrianiingsih@gmail.com

**Abstract.** Hypertension is a cardiovascular disease that is often encountered in Indonesian. In an advance stage can occur complication such that the patient requires to have a many and different kind of medicine. This condition might cause Drug Related Problems (DRPs) one of them is drug interaction. This research was conducted using non-experimental research design with retrospective study in August-December 2016 period. The data obtained was in form of outpatient prescription drugs that fulfill the criteria of inclusion and exclusion which than reviewed descriptively based on the literature. The result of the research showed that 304 kind of antihypertension drugs have drug interaction out of 360 kinds of sample prescription, with the potential pharmacokinetics interaction were found in 28,95% of the drugs, interaction of pharmacodynamics were found in 66,12% of the drugs, and unknown interaction were found in 4,93% of the drugs. It was also obtained the degree of severity of the major interaction that is the most dangerous found in 0,99% of the drugs, moderate degree of severity of interaction is that can caused the decline of the patient clinical status but still allowed is on the 69,41% of the drugs, and the minor severity degree of interaction is the lightest severity degree that can be found on 29,60% of the drugs.

**Keywords:** hypertension, antihypertension, drug interaction, retrospective study.

**Abstrak.** Hipertensi adalah penyakit kardiovaskular yang banyak dijumpai di masyarakat Indonesia. Pada tingkat lanjut dapat terjadi komplikasi sehingga pasien memerlukan obat dalam jumlah dan jenis yang banyak, hal ini dapat berpotensi menimbulkan masalah terkait obat atau *Drug Related Problems* (DRPs) salah satunya yaitu interaksi obat. Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian non-eksperimental dengan studi retrospektif yaitu pada periode Agustus-Desember 2016. Data berupa resep pasien rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dikaji secara deskriptif berdasarkan penelusuran pustaka. Hasil penelitian menunjukkan 304 jumlah obat antihipertensi yang mengalami interaksi dari 360 jumlah sampel resep pasien, dengan potensi interaksi farmakokinetika terdapat pada 28,95% jumlah obat, interaksi farmakodinamika terdapat pada 66,12% jumlah obat, dan interaksi yang tidak diketahui terdapat pada 4,93% jumlah obat. Selain itu, diperoleh tingkat keparahan interaksi major yaitu tingkat keparahan yang paling berbahaya terdapat pada 0,99% jumlah obat, tingkat keparahan moderate yang dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien namun masih diperbolehkan terdapat pada 69,41% jumlah obat, dan tingkat keparahan minor merupakan tingkat keparahan yang paling ringan terdapat pada 29,60% jumlah obat.

**Kata Kunci:** hipertensi, antihipertensi, interaksi obat, studi retrospektif.

### A. Pendahuluan

Hipertensi adalah penyakit kardiovaskular yang sangat umum dan dikenal sebagai silent killer (pembunuh diam-diam). Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arterial secara persisten dengan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg (Dipiro dkk., 2015).

Hipertensi masih menjadi tantangan besar di Indonesia, karena hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer. Menurut Pusdatin Kemenkes RI (2014), Jawa Barat merupakan salah satu dari lima provinsi dengan prevalensi hipertensi tertinggi. Jumlah penduduk Jawa Barat adalah 46.300.543 jiwa dan data absolut hipertensinya sebanyak 13.612.359 jiwa yang menderita hipertensi atau sebesar 29,4 % dari jumlah penduduk.

Penggunaan lebih dari satu obat pada waktu yang sama ditujukan untuk

mengobati satu atau beberapa kondisi patologi dapat terjadi interaksi obat. Interaksi obat dapat memberikan perubahan terhadap aktivitas obat, baik dengan meningkatnya efek toksik atau justru menurunkan efek terapi. Selain itu beberapa interaksi obat dapat saling mendukung kerja satu sama lain atau sebaliknya. Terutama untuk pasien yang rentan terhadap interaksi obat, diantaranya pasien lanjut usia (Aslam dkk., 2003 ; Forciae, dkk., 2004).

Puskesmas sebagai salah satu lini terdepan atau sarana pelayanan kesehatan tingkat pertama bagi masyarakat Indonesia ikut berperan aktif dalam upaya penggunaan obat yang rasional sesuai standar yang ada. Sehingga diperlukan kajian penggunaan obat di puskesmas.

Masalah interaksi obat merupakan suatu hal yang penting untuk dilakukan identifikasi agar tercapainya hasil terapi seperti yang diinginkan, terutama pada pasien dengan kondisi khusus seperti pasien lanjut usia yang mendapatkan terapi obat dalam jumlah yang beragam jenisnya.

Dari latar belakang tersebut dapat dirumuskan suatu rumusan masalah yaitu berapa kuantitas resep yang terdapat interaksi obat, jenis obat apa yang berinteraksi dengan antihipertensi, bagaimana mekanisme interaksi yang terjadi, bagaimana tingkat keparahan interaksi yang ditimbulkan, serta apa dampak dari interaksi obat tersebut.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk dapat mengetahui kuantitas resep yang terdapat interaksi obat, jenis obat yang berinteraksi dengan antihipertensi, mekanisme interaksi yang terjadi, tingkat keparahan interaksi yang ditimbulkan serta dampak dari interaksi obat tersebut.

## **B. Landasan Teori**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi termasuk salah satu penyakit kardiovaskular (vascular disease). Definisi hipertensi menurut Dipiro, et al. (2015) adalah peningkatan tekanan darah arterial secara persisten dengan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg.

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi di klasifikasikan menjadi dua jenis yaitu hipertensi primer (essensial), dan hipertensi sekunder. Hampir 90% semua kasus hipertensi merupakan hipertensi primer. Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer tersebut. Kurang dari 10% penderita hipertensi merupakan sekunder dari penyakit lain seperti penyakit ginjal kronis, hiperaldosteronisme primer, penyakit renovaskular, dan penyakit tiroid, atau dari obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah (Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2006: 14).

Interaksi obat adalah situasi di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, yang menyebabkan efek yang meningkat atau menurun atau menghasilkan efek baru yang tidak dihasilkan oleh obat itu sendiri. Interaksi ini dapat terjadi dari penyalahgunaan yang disengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan aktif yang terdapat dalam zat terkait. Interaksi dikatakan terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat herbal/jamu, makanan, minuman atau oleh beberapa bahan kimia lingkungan. Hasilnya dapat berbahaya jika interaksi menyebabkan peningkatan toksisitas obat (Bushra, et. al., 2011:77; Stockley, 2010: 1).

Mekanisme interaksi obat secara umum terbagi menjadi interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat kedua. Akibatnya terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektifitas obat tersebut (Tatro, 2009). Interaksi farmakodinamik terjadi dimana efek dari satu obat diubah oleh

kehadiran obat lain di tempat kerjanya. Kadang-kadang obat langsung bersaing dengan reseptor tertentu (misalnya beta2 agonis, seperti salbutamol, dan beta blockers, seperti propranolol) tetapi lebih sering reaksi langsung dan melibatkan gangguan dengan mekanisme fisiologisnya sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis, atau antagonis tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma (Stockley, 2010: 9).

Interaksi aditif atau sinergis yaitu suatu interaksi jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksisitas, nefrotoksisitas dan depresi sumsum tulang. Interaksi antara obat golongan Calcium Channel Blockers dengan obat golongan  $\beta$ -blockers menghasilkan efek yang sinergis sehingga meningkatkan kadar kalium di serum, dan interaksi antara kaptopril dengan furosemid yang menghasilkan efek sinergis dan efektif dalam menurunkan tekanan darah (Stockley, 2010: 9).

Interaksi antagonis atau berlawanan merupakan interaksi yang berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan. Penggunaan hidroklorotiazid dikombinasi dengan NSAID dapat menyebabkan retensi garam dan air yang berlawanan dengan efek diuretik (Stockley, 2010: 9-10).

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data lembar resep pasien pada periode Agustus-Desember 2016 yang terdapat obat antihipertensi. Terdapat 3490 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi dan sebanyak 360 lembar resep yang diambil berdasarkan perhitungan sampel. Dari sejumlah resep tersebut terdapat 229 resep (63,61%) yang berpotensi mengalami interaksi obat dan sebanyak 131 resep (36,39%) yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat. Berdasarkan analisis terhadap 229 resep antihipertensi, ditemukan sebanyak 304 kasus obat antihipertensi yang mengalami interaksi pada Tabel 1.

Penggolongan interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi baik secara farmakodinamika atau farmakokinetika bisa dimanfaatkan dalam upaya pencegahan efek yang tidak diinginkan atau efek merugikan yang timbul dari adanya interaksi obat. Dengan mengetahui mekanisme interaksi, dapat ditentukan upaya yang tepat untuk mengatasi hal tersebut seperti pemantauan waktu pemberian obat, atau pengaturan dosis obat. Sebagai contoh interaksi farmakokinetika yaitu pada proses metabolisme.

Tabel 1. Kasus Interaksi Obat

Obat yang Berinteraksi	Jumlah Kasus n (%)	Jumlah Kasus Per Obat Antihipertensi n (%)
Nifedipin + ibuprofen	3 (0.99)	
Nifedipin + meloksikam	3 (0.99)	
Nifedipin + omeprazol	1 (0.33)	
Nifedipin + simvastatin	1 (0.33)	22 (7.24)
Nifedipin + ranitidin	7 (2.30)	
Nifedipin + deksametason	5 (1.64)	
Nifedipin + asam mefenamat	2 (0.66)	
Hidroklorotiazid + kaptopril	23 (7.57)	
Hidroklorotiazid + digoksin	4 (1.32)	
Hidroklorotiazid + antasida	7 (2.30)	
Hidroklorotiazid + omeprazol	3 (0.99)	
Hidroklorotiazid + kalium diklofenak	8 (2.63)	
Hidroklorotiazid + meloksikam	6 (1.97)	
Hidroklorotiazid + ibuprofen	10 (3.29)	76 (25)
Hidroklorotiazid + ranitidin	5 (1.64)	
Hidroklorotiazid + kotrimoksazol	2 (0.66)	
Hidroklorotiazid + natrium diklofenak	1 (0.33)	
Hidroklorotiazid + piroksikam	4 (1.32)	
Hidroklorotiazid + asam mefenamat	1 (0.33)	
Hidroklorotiazid + amoksisilin	2 (0.66)	
Amlodipin + piroksikam	36 (11.84)	
Amlodipin + natrium diklofenak	5 (1.64)	
Amlodipin + meloksikam	11 (3.62)	
Amlodipin + ibuprofen	20 (6.58)	
Amlodipin + simvastatin	4 (1.32)	
Amlodipin + ranitidin	13 (4.28)	104 (34.21)
Amlodipin + digoksin	2 (0.66)	
Amlodipin + deksametason	9 (2.96)	
Amlodipin + prednison	1 (0.33)	
Amlodipin + asam mefenamat	1 (0.33)	
Amlodipin + mikonazol	1 (0.33)	
Amlodipin + kalium diklofenak	1 (0.33)	
Kaptopril + furosemid	14 (4.61)	
Kaptopril + piroksikam	12 (3.95)	
Kaptopril + ibuprofen	28 (9.21)	
Kaptopril + antasida	27 (8.88)	
Kaptopril + deksametason	4 (1.32)	
Kaptopril + meloksikam	5 (1.64)	102 (33.55)
Kaptopril + siprofloksasin	3 (0.99)	
Kaptopril + prednison	2 (0.66)	
Kaptopril + digoksin	2 (0.66)	
Kaptopril + natrium diklofenak	2 (0.66)	
Kaptopril + allopurinol	1 (0.33)	
Kaptopril + kalium diklofenak	2 (0.66)	
<b>Jumlah</b>		<b>304 (100)</b>

Antihipertensi golongan *calcium channel blockers* adalah substrat isoenzim CYP3A4. Penggunaan amlodipin dengan deksametason dapat menyebabkan meningkatnya metabolisme amlodipin sehingga dapat menurunkan efek antihipertensi. Untuk menghindari hal tersebut, maka pasien yang menggunakan *calcium channel blockers* diperlukan peningkatan dosis saat digunakan bersama dengan deksametason.

Interaksi ini dipengaruhi oleh adanya suatu obat yang bersifat induktor ataupun inhibitor enzim sitokrom P450. Contoh obat yang termasuk induktor enzim sitokrom

P450 adalah deksametason (isoenzim CYP3A4), sedangkan obat yang termasuk inhibitor enzim sitokrom P450 adalah *calcium channel blockers* nicardipine (isoenzim CYP3A4) (Stockley, 2010: 6).

Interaksi farmakodinamika yang paling banyak yaitu interaksi yang menimbulkan efek sinergis atau aditif terhadap antihipertensi. Seperti interaksi antara kaptopril dengan furosemid yang menghasilkan efek sinergis, efektif dalam menurunkan tekanan darah namun dapat menyebabkan hipokalemia karena penggunaan furosemid dan kaptopril dapat meningkatkan efek hipotensi. Untuk mengurangi efek samping ini sebaiknya dilakukan penyesuaian dosis dengan pemberian dosis pertama dengan dosis rendah kemudian dinaikkan atau dengan mengurangi dosis diuretik atau bahkan menghentikan pemberian diuretik serta dapat juga ditambahkan suplemen kalium untuk mengurangi efek samping hipokalemia (Stockley, 2010: 24).

Efek lain yang dihasilkan dari interaksi farmakodinamika yaitu efek antagonis terhadap antihipertensi, seperti interaksi antara hidroklorotiazid dengan NSAID dan kaptopril dengan NSAID. Penggunaan hidroklorotiazid bersama dengan NSAID dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan menyebabkan retensi garam dan air, yang berlawanan dengan efek diuretik. Penggunaan kaptopril (ACE inhibitor) dengan NSAID secara bersama menyebabkan aksi hipotensi dari ACE inhibitor yang mungkin melibatkan prostaglandin, dan NSAID dengan menghambat sintesis prostaglandin dapat secara parsial mengantagonis efek ACE inhibitor.

Berdasarkan hasil analisis tingkat keparahan interaksi obat dalam resep antihipertensi, diperoleh tingkat keparahan major sebanyak 3 kasus (0,99%), moderate sebanyak 211 kasus (69,41%), dan minor sebanyak 90 kasus (29,60%).

Tingkat keparahan interaksi yang paling berbahaya adalah major yang dapat mengancam jiwa atau terjadi kerusakan permanen. Tingkat keparahan moderate menyebabkan penurunan status klinis pasien, sehingga diperlukan pengobatan tambahan, perpanjangan pengobatan, dan rawat inap di rumah sakit. Sedangkan tingkat keparahan minor merupakan tingkat keparahan interaksi yang paling ringan dan juga menimbulkan efek yang ringan, cukup mengganggu atau cukup terlihat namun tidak secara signifikan mempengaruhi hasil terapi, oleh karena itu pengobatan tambahan tidak diperlukan (Tatro, 2009).

Interaksi obat yang terjadi sebenarnya dapat dihindari sehingga efek yang tidak diinginkan dapat dicegah. Penggunaan obat-obatan yang mungkin mengalami interaksi harus diperhatikan beberapa hal antara lain dosis yang diberikan, waktu pemberian, dan pemantauan hasil ataupun perubahan hasil terapi (Mayasari, 2015:8).

#### **D. Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Kuantitas resep yang berpeluang terjadi interaksi obat adalah 63,61 % dari 360 resep dan terdapat 304 jumlah obat antihipertensi yang mengalami interaksi.
2. Obat yang berinteraksi secara farmakodinamika adalah kaptopril yang dikombinasi dengan obat-obat NSAID atau deksametason, serta calcium channel blockers dan hidroklorotiazid yang dikombinasi dengan obat-obat NSAID dan digoksin. Obat yang berinteraksi secara farmakokinetika adalah obat-obat antihipertensi yang dikombinasi dengan antasida, digoksin, simvastatin, ranitidin, serta amoksisilin.
3. Tingkat keparahan interaksi yang ditimbulkan diantaranya tingkat keparahan interaksi major yaitu tingkat keparahan interaksi yang paling berbahaya dan harus dihindari terdapat sebanyak 0,99% jumlah obat, tingkat keparahan interaksi

moderate yaitu tingkat keparahan yang dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien namun masih diperbolehkan penggunaan obatnya terdapat sebanyak 69,41% jumlah obat, dan tingkat keparahan interaksi minor yaitu tingkat keparahan yang paling ringan terdapat sebanyak 29,60% jumlah obat.

4. Dampak interaksi obat tidak selamanya buruk dan beberapa interaksi obat yang menguntungkan sengaja dimanfaatkan misalnya kaptopril dengan furosemid. Dampak interaksi yang merugikan dan perlu dihindari contohnya kaptopril dengan allopurinol karena akan meningkatkan reaksi hipersensitivitas, neutropenia, agranulositosis, dan infeksi yang serius.

## E. Saran

Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian interaksi obat untuk mengetahui tingkat keparahan interaksi dengan pemantauan langsung dan melakukan wawancara terhadap pasien yang menerima kombinasi obat, sehingga dapat diketahui efek dari kombinasi obat tersebut yang dirasakan oleh pasien. Penanganan interaksi obat terhadap pasien dapat dianalisis lebih lanjut disesuaikan dengan informasi yang diberikan oleh dokter pada resep.

## Daftar Pustaka

- Aslam, M., Chik, K. T., dan Adji P., (2003). *Farmasi klinis (clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta: Elex Media Komputindo. Hal 119-131.
- Bushra, R., Nousheen, A., Arshad Y. K., (2011). 'Food-Drug Interactions'. Oman Medical Journal, 9 Desember, Vol. 26, No. 2.
- Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, (2006). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Dipiro, J.T., Wells, Barbara G., Schwinghammer, T. L., Dipiro, C. V., (2015), *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. The McGraw- Hill Companies, Inc, US.
- Forcica, M. A., Mourey, R. L., Schwab, E. P., (2004), *Geriatric Secrets Third Edition*. United States: Independence Square West. Hal 29-33.
- Mayasari, Erlisa. (2015). *Analisis Potensi Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin Pada Peresepan Pasien Rawat Jalan Peserta Askes Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak Periode April – Juni 2013* [Skripsi], Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- Perhimpunan Dokter Spesial Kardiovaskular Indonesia, (2015). *Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular*. Indonesia.
- Pusdatin, Kemenkes RI. (2014). *Informasi Data dan Informasi Hipertensi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Stockley, I.H., (2010). *Stockley's Drug Interactions Ninth Edition*, Pharmaceutical Press, Great Britain.
- Tatro, D.S. (2009). *Drug Interaction Fact, The Authority on Drug Interaction*, Wolters Kluwer Health, California.
- Torpet L. A., Kragelund C., Reibel J., Nauntofte B., (2004). *Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs*. CRBOM.