

**POTENSI INTERAKSI OBAT AMLODIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI
DISALAH SATU PUSKESMAS KABUPATEN SUMEDANG**

Laporan Tugas Akhir

**Irfan Hilmi Multazam
11161142**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

POTENSI INTERAKSI OBAT AMLODIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI DISALAH SATU PUSKESMAS KABUPATEN SUMEDANG

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Irfan Hilmi Multazam
11161142

Bandung, 23 Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Ani Anggriani, M.Si.)



(apt. Eva Kusumahati, M.Si.)

ABSTRAK

POTENSI INTERAKSI OBAT AMLODIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI DISALAH SATU PUSKESMAS KABUPATEN SUMEDANG

Oleh :

Irfan Hilmi Multazam

11161142

Penyakit hipertensi masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penggunaan obat amlodipin dan potensi interaksi obat serta hubungan jumlah obat dengan kejadian interaksi obat di Puskesmas Sukasari Kabupaten Sumedang periode Juli-Desember 2019. Penelitian ini dilakukan secara observasional, dengan metode deskriptif. Pengambilan data didapat dari dari rekam medik pasien secara retrospektif, pengolahan data dilakukan menggunakan *software drug interaction checker*. Data yang diperoleh sebanyak 112 pasien. Analisis data dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 112 pasien hipertensi paling banyak terjadi pada perempuan (90%) dengan kelompok usia 65-74 tahun (30%), jenis hipertensi paling banyak hipertensi stage 2 (69%), adapun jumlah pasien yang berpotensi mengalami interaksi sebanyak 82 orang (73%), sedangkan dari keseluruhan obat yang berpotensi interaksi sebanyak 116 kejadian. interaksi obat yang sering terjadi amlodipin dan hidrochlorthiazide (41%), jenis interaksi obat farmakodinamik (62%), dengan tingkat keparahan minor (62%).

Kata Kunci : Interaksi Obat, Hipertensi, Amlodipin

ABSTRACT

THE INTERACTION POTENCY OF AMLODIPINE HYPERTENSION PATIENTS IN A IN A PUBLIC HEALTH CENTRE IN DISTRICT OF SUMEDANG

By :

Irfan Hilmi Multazam

11161142

Hypertension is still a main health problem in Indonesia, the purpose of this research is to know the profile of the antihypertensive agent and the interaction potency of the drugs and the relation between the amount of the drugs towards the interaction occurrence in public health centre of Sukasari in district of Sumedang by the period of July-December 2019. This was observational research with descriptive method. The data collection was performed using drug interaction checker software. There are data of 112 patients. The analysis was performed quantitatively and qualitatively. The result shows the interaction occurrence are happened to woman with percentage of 90% in age group of 65-74 years (30%). Hypertension stage 2 is the most occurred (69%), also there are 82 (73%) patients with potentially might have interaction, meanwhile from all medicines, there are 116 occurrence of interaction might happen. The most interaction occurred happen to amlodipin and hydrochlorothiazide (41%), with pharmacodynamic interaction of 62% and minor severity of 62%.

Keywords: Drug Interaction, Hypertension, Amlodipin

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat, karunia serta taufik dan hidayah-NYA lah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “POTENSI INTERAKSI OBAT AMLODIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI DISALAH SATU PUSKESMAS KABUPATEN SUMEDANG”. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat Tugas Akhir 2 pada Jurusan S1 Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya bimbingan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya. Ucapan terimakasih ini penulis tujukan kepada :

1. Kedua Orang Tua tercinta yang telah membesarkan penulis sejak dalam buaian hingga saat ini dengan segala rasa cinta dan kasih sayang yang tidak pernah surut dan juga telah mendidik, membina, memberikan dorongan dan do'a kepada penulis.
2. Ibu Ani Anggriani, M.Si.,Apt selaku Dosen Pembimbing Utama, yang telah meluangkan waktunya serta memberikan bimbingan dalam menyusun Tugas Akhir.
3. Ibu Eva Kusumahati, M.Si.,Apt selaku Dosen Pembimbing Serta, yang telah meluangkan waktunya serta memberikan bimbingan dalam menyusun Tugas Akhir.
4. Rekan satu bimbingan Tugas Akhir yang telah melaksanakan bimbingan serta berjuang bersama penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
5. Teman-teman yang telah membantu dan memberikan saran dan motivasi dalam pembuatan Tugas Akhir.
6. Berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang telah memberikan dukungan dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.

Penulis memohon maaf atas segala kesalahan yang pernah dilakukan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penelitian selanjutnya

Bandung, Juni 2020

IRFAN HILMI MULTAZAM

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2 . Rumusan masalah.....	3
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian.....	3
1.4. Hipotesis penelitian.....	3
1.5. Tempat dan waktu Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Rekam Medis.....	4
2.2 Hipertensi.....	4
2.3 Epidemiologi.....	4
2.4 Etiologi.....	4
2.5 Terapi Hipertensi.....	5
2.6 Obat-obat Anti Hipertensi.....	7
2.7 Interaksi Obat.....	7
2.8 Mekanisme Interaksi Oba.....	t8
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	10
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	11
4.1 Kerangka Penelitian.....	11
4.2 Penetapan Kriteria Obat.....	11
4.3 Penetapan Kriteria Pasien.....	11
4.4 Sumber Data Penelitian.....	11
4.5 Metode Pengolahan data.....	11
4.6 Analisis Data.....	12
4.7 Pengambilan Kesimpulan dan Saran.....	12
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	13
5.1 Analisis Kuantitatif.....	13
5.1.1 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	13

5.1.2	Berdasarkan Usia.....	14
5.2	Analisi Kualitatif	15
5.2.1	Berdasarkan Klasifikasi Hipertensi	15
5.2.2	Berdasarkan Profil Penggunaan Obat Amlodipin.....	16
5.2.3	Berdasarkan Data Penggunaan Obat	18
5.2.4	Potensi Interaksi Obat.....	20
5.2.5	Berdasarkan Tingkat Keparahan.....	21
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN		25
1.1	KESIMPULAN.....	25
1.2	SARAN.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....		26
LAMPIRAN		29

DAFTAR TABEL

TABEL 5. 1 JUMLAH PASIEN HIPERTENSI BERDASARKAN JENIS KELAMIN	13
TABEL 5. 2 DATA JUMLAH PASIEN HIPERTENSI BERDASARKAN USIA.....	14
TABEL 5. 3 KARAKTERISTIK PASIEN BERDASARKAN KLASIFIKASI HIPERTENSI.....	15
TABEL 5. 4 PROFIL PENGGUNAAN OBAT AMLODIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI DI PUSKESMAS SUKASARI	16
TABEL 5. 5 JUMLAH OBAT PASIEN HIPERTENSI DALAM SATU RESEP JULI- DESEMBER DI PUSKESMAS SUKASARI KABUPATEN SUMEDANG.....	18
TABEL 5. 6 KEJADIAN POTENSI INTERAKSI OBAT BERDASARKAN JENIS POLIFARMASI.....	19
TABEL 5. 7 HASIL UJI KORELASI SPEARMAN	20
TABEL 5. 8 JUMLAH KEJADIAN INTERAKSI OBAT HIPERTENSI DI PUSKESMAS SUKASARI	20
TABEL 5. 9 JENIS INTERAKSI DAN TINGKAT KEPARAHAN POTENSI INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI	21
TABEL 5. 10 KEJADIAN POTENSI INTERAKSI OBAT AMLODIPIN SERTA EFEK DAN MANAJEMEN YANG HARUS DILAKUKAN.....	23

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 2. 1 ALGORITMA HIPETENSI MENURUT JNC8	5
GAMBAR 2. 2 ALGORITMA PENATALAKSANAAN HIPERTENSI ESENSIAL, TERAPI AWAL DAN KOMBINASI MENURUT UK NICE (KRAUSE, LOVIBOND, CAULFIELD, MCCORMACK, & WILLIAMS, 2011).....	5

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 SURAT REKOMENDASI PENELITIAN TUGAS AKHIR.....	29
LAMPIRAN 2 SURAT IJIN PENELITIAN/PENGAMBILAN DATA	30
LAMPIRAN 3 SURAT PERNYATAAN MELAKSANAKAN TUGAS AKHIR	31
LAMPIRAN 4 KEJADIAN INTERAKSI DAN MEKANISME KERJA OBAT DI PUSKESMAS SUKASARI	32

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ADME	Absorpsi, Distribusi, metabolisme, Eksresi
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
BP	Blood Pressure
CaCo3	calcium channel blocker
CCB	calcium channel blocker
CKD	Chronic Kidney Disease
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CYP3A4	Sitokrom P450
HCT	Hydrochlorothiazide
HDL	High Density Lipoprotein
JNC	Joint National Committee
NSAID	Nonsteroid Anti-inflammatory Drugs
OAH	Obat Anti Hipertensi
PH	Power of Hydrogen
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
TD	Tekanan Darah
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TDD	Tekanan Darah Diastolik
UK NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
WHO	World Health Organization

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Hipertensi merupakan penyakit yang terjadi karena adanya peningkatan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik lebih dari 140/90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan tenang. Hipertensi yang tidak terdeteksi dan berlangsung dalam jangka waktu lama serta mendapat pengobatan yang tidak memadai, dapat menimbulkan penyakit lainnya seperti penyakit jantung koroner gagal ginjal, dan stroke. Jumlah pasien hipertensi dengan tekanan darah tidak terkontrol terus meningkat. Oleh karena itu perlu partisipasi semua pihak baik dokter, pemerintah, maupun masyarakat agar penyakit hipertensi dapat terkendali. (Kemenkes.RI, 2014). Hipertensi dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder. Penyebab penyakit hipertensi tidak diketahui, sedangkan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit lain seperti endokrin, jantung, dan gangguan ginjal. Menurut JNC VII, hipertensi terjadi jika tekanan darah sistolik dan diastolik $\geq 140/90$ mmHg pada dua kali pengukuran dalam waktu yang berbeda (Tarigan, Lubis, & Syarifah, 2018). (Tarigan, Lubis, & Syarifah, 2018).

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan bahwa penyakit hipertensi diderita oleh sekitar 1,13 Miliar orang di dunia, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Setiap tahunnya jumlah pasien hipertensi terus meningkat, pada tahun 2025 diperkirakan akan ada sekitar 1,5 Miliar orang yang terkena hipertensi, dan diperkirakan ada 9,4 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat hipertensi dan komplikasinya. (Kemenkes.RI & Arianie, 2019). Berdasarkan data Riskesdas 2018 prevalensi penyakit hipertensi naik dari 25,8% menjadi 34,1%. Kenaikan tersebut berhubungan dengan pola hidup yang tidak sehat, antara lain kurangnya aktivitas fisik, merokok, konsumsi minuman beralkohol, serta kurangnya konsumsi buah dan sayur (Kemenkes.RI & Arianie, 2019).

Interaksi obat-obat didefinisikan sebagai pengaruh farmakokinetik atau farmakodinamik obat satu sama lain di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas suatu obat, sehingga efeknya meningkat atau menurun, atau menghasilkan efek baru yang tidak diproduksi sendiri. Masalah interaksi obat pasti akan muncul, oleh karena itu bijaksana

untuk belajar tentang interaksi tersebut sehingga dapat dikelola secara efektif (Pamu, Singh, Ravi, & Ranganayakulu, 2017).

Berdasarkan panduan manajemen hipertensi oleh *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7), pasien hipertensi memerlukan dua obat atau lebih untuk mencapai tujuan tekanan darah (<140-90 mmHg atau 130-80 mmHg pada pasien hipertensi dengan diabetes atau CKD) (Chobanian, Bakries, & HR Black, n.d.). Namun pada pasien hipertensi yang sedang menggunakan terapi antibiotik golongan makrolida harus hati-hati dalam pemberian obat hipertensi untuk pasien tersebut, karena obat hipertensi golongan makrolida dapat berinteraksi dengan obat hipertensi golongan *calcium channel blocker* contohnya pemberian erythromycin + verapamil, hal tersebut dapat terjadi karena *calcium channel blocker* dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 sedangkan Eritromisin (antibiotik makrolida) merupakan inhibitor CYP3A4, sehingga kadar CCB dalam darah dapat meningkat ke level yang berbahaya jika enzim tersebut dihambat yang dapat menyebabkan pasien menjadi hipotensi (Mizranita, Pramudhita & Maret 2014). Pada pasien TBC penggunaan obat hipertensi bisa terjadi pada pemberian obat rifampicin dan golongan obat CCB yaitu nifedipine yang dapat menyebabkan menurunnya tingkat atau nifedipine dengan mempengaruhi metabolisme CYP3A4 enzim hepatic/usus oleh rifampisin.

Berdasarkan survei, penggunaan obat antihipertensi menunjukkan bahwa dari 9 jenis obat hipertensi yang digunakan dengan total penggunaan 253 item obat, penggunaan amlodipin sebanyak 112 item obat (44,27%) dan yang paling sedikit adalah Lisinopril sebanyak 2 item obat (0,79 %). Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan *calcium channel blocker* yang penggunaannya sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan golongan obat lain seperti *ACE-inhibitor*, ARA II, beta bloker atau *diuretik* dalam penatalaksanaan hipertensi. Berdasarkan permasalahan tersebut maka dilakukan penelitian ini untuk mengetahui potensi interaksi obat hipertensi golongan *calcium channel blocker* yang terjadi pada pasien hipertensi (Tandililing, Mukaddas, & Faustine, 2017)

1.2 . Rumusan masalah

1. Bagaimana profil penggunaan obat amlodipin di salah satu puskesmas kabupaten Sumedang?
2. Bagaimana potensi interaksi obat amlodipin pada pasien hipertensi di salah satu puskesmas Kabupaten Sumedang?
3. Bagaimana hubungan jumlah obat yang digunakan dengan potensi kejadian interaksi obat?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

1. Mengetahui profil penggunaan obat amlodipin di salah satu puskesmas kabupaten Sumedang
2. Mengetahui potensi interaksi obat amlodipin pada pasien hipertensi di salah satu puskesmas kabupaten sumedang
3. Mengetahui hubungan jumlah obat dengan potensi kejadian interaksi obat

1.4. Hipotesis penelitian

Diduga terdapat hubungan antara jumlah obat yang diberikan dengan kejadian interaksi obat

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di salah satu Puskesmas kabupaten Sumedang Februari 2020.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rekam Medis

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan No.269 tahun 2008: Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien

2.2 Hipertensi

Menurut JNC VIII, Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri yang meningkat secara persisten (BP) dengan nilai $<140/90$ mmHg untuk pasien < 60 tahun, sedangkan untuk usia 60 tahun adalah $< 150/90$ mmHg (Joint & Committee VIII, 2016).

2.3 Epidemiologi

Sekitar 30% dari populasi mempunyai tekanan darah $>140/90$ mmHg. Pada usia di bawah 45 tahun jumlah penderita laki-laki lebih besar daripada perempuan, namun Pada usia >54 tahun penderita perempuan lebih banyak daripada laki-laki (Defronzo & Thier, 1980). Meningkatnya tekanan darah seiring dengan bertambahnya usia, walaupun mempunyai tekanan darah normal hipertensi umumnya terjadi pada orang tua usia ≥ 55 tahun, namun 90% kebanyakan orang menderita pre-hipertensi sebelum akhirnya didiagnosa menderita hipertensi dimana diagnosa terjadi pada dekade ketiga sampai kelima dalam kehidupan (Defronzo & Thier, 1980).

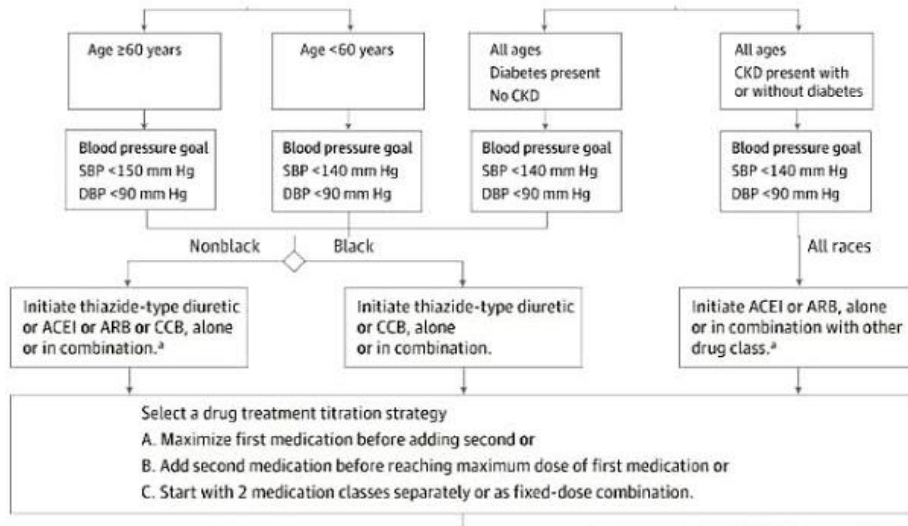
2.4 Etiologi

Kebanyakan pasien menderita hipertensi primer sehingga penyebabnya tidak diketahui, hal ini menyebabkan hipertensi tidak bisa disembuhkan namun masih bisa dikontrol. Berbeda dengan pasien hipertensi sekunder yang diketahui penyebab terjadinya sehingga hipertensi dapat disembuhkan (Defronzo & Thier, 1980) Mekanisme yang berkontribusi dalam terjadinya hipertensi primer telah diidentifikasi. Faktor genetik menjadi peranan penting dalam perkembangan hipertensi sekunder dimana terlihat pada pasien yang menderita hipertensi juga mempunyai hubungan kekeluargaan yang juga menderita hipertensi (Defronzo & Thier, 1980). Sangat sedikit pasien (10%) hipertensi sekunder yang disebabkan karena penyakit lain atau karena penggunaan obat tertentu. Kebanyakan hipertensi sekunder disebabkan karena disfungsi ginjal yang menyebabkan *severe chronic renal disease*. Jika penyebab kenaikan tekanan darah sudah diketahui,

maka penyebab tersebut dihindari atau diterapi (jika penyebab adalah penyakit utama) (Defronzo & Thier, 1980).

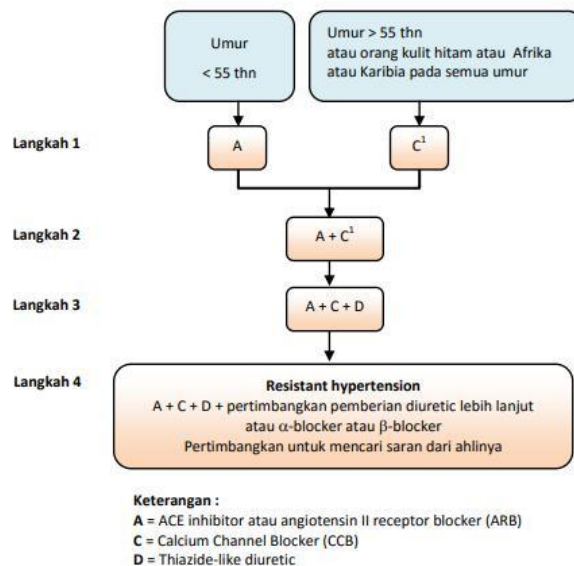
2.5 Terapi Hipertensi

Menurut JNC 8 algoritma pengobatan hipertensi sebagai berikut :



Gambar 2. 1 Algoritma Hipertensi Menurut JNC8

Sedangkan algoritma penatalaksanaan untuk hipertensi menurut UK.NICE adalah sebagai berikut:



Gambar 2. 2 Algoritma Penatalaksanaan Hipertensi Esensial, Terapi Awal dan Kombinasi menurut UK NICE (Krause, Lovibond, Caulfield, McCormack, & Williams, 2011)

Terapi pengobatan hipertensi diawali dengan penggunaan obat tunggal, selain itu level tekanan darah juga berpengaruh terhadap pengobatan. Terdapat beberapa pilihan terapi hipertensi diantaranya menurut guideline JNC VIII merekomendasikan untuk pasien yang bukan ras kulit hitam, *ACE-inhibitor*, ARB, CCB atau *diuretic thiazide* dosis rendah. Sedangkan terapi awal untuk ras kulit hitam yang direkomendasikan adalah *diuretic thiazide* dosis rendah atau CCB (Kandarini, 2017). Sedangkan *guidelina* UK. NICE merekomendasikan untuk usia <55 tahun bukan ras kulit hitam menggunakan ACE-inhibitor atau ARB, sedangkan pada usia >55 tahun ras kulit hitam atau bukan ras kulit hitam menggunakan CCB sebagai pengobatan (Kandarini, 2017). Persamaan *Guideline* UK NICE dan JNC VIII adalah merekomendasikan kombinasi *ACE-inhibitor* atau ARB dengan CCB dan atau thiazid sebagai rekomendasi pertama pengobatan hipertensi

Tabel 2. 1 Perbandingan antara target dan pemilihan obat antihipertensi dari berbagai guideline

Guideline	Population	Goal BP, mmHg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension Guideline	Populasi umum \geq 60 thn	< 150/90	Bukan orang kulit hitam: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, atau CCB; Orang kulit hitam: thiazide-type diuretic atau CCB
	Populasi Umum < 60 thn	< 140/90	
	Diabetes	< 140/90	thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	PGK	< 140/90	ACEI, ARB
ESH/ESC 2013	Bukan usia lanjut populasi umum	< 140/90	Diuretik, β -blocker, CCB, ACEI, atau ARB
	Usia lanjut populasi umum <80 thn	< 150/90	
	Populasi umum \geq 80 thn	< 150/90	
	Diabetes	< 140/85	ACEI atau ARB
	PGK tanpa proteinuria	< 140/90	ACEI atau ARB
	PGK + proteinuria	< 130/90	
CHEP 2013	Populasi umum < 80 thn	< 140/90	Thiazide, β -blocker (Umur < 60 th), ACEI (bukan orang kulit hitam), atau ARB
	Populasi Umum \geq 90 thn	<150/90	ACEI atau ARB dengan risiko kardiovaskuler ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB tanpa risiko kardiovaskuler
	Diabetes	<130/80	
	PGK	< 140/90	ACEI atau ARB
ADA 2013	Diabetes	< 140/80	ACEI atau ARB
KDIGO 2012	PGK tanpa proteinuria	\leq 140/90	ACEI atau ARB
	PGK + proteinuria	\leq 130/80	
NICE 2011	Populasi umum < 80 thn	< 140/90	< 55 thn : ACEI atau ARB
	Populasi umum \geq 80 thn	<150 /90	\geq 55 thn atau orang kulit hitam : CCB
ISHIB 2010	Orang kulit hitam, Risiko rendah	< 135/85	Diuretik or CCB
	Kerusakan organ sasaran atau risiko kardiovaskuler risk	< 130/80	

Sumber : (Kandarini, 2017)

Pada terapi farmakologi pasien hipertensi, pemilihan obat dilihat dari tingkat kenaikan tekanan darah dan ada tidaknya penyakit penyerta pada pasien.

2.6 Obat-obat Anti Hipertensi

a) *Angiotensin II Receptor Blocker*

Angiotensin II didapat dari jalur RAAS dan jalur alternative yang menggunakan enzim chymase. ARB memblok rekam medistor Angiotensin 1 yang menyebabkan Angiotensin II tidak dapat bekerja. Selain itu ARB juga tidak menghambat degradesi bradikinin sehingga golongan ARB tidak menimbulkan batuk, namun hal ini mungkin juga menimbulkan konsekuensi negatif karena kenaikan kadar bradikinin (vasodilator) (Ganet- Schoeller & Ducamp, 2010).

b) *Calcium Channel Blocker*

CCB menimbulkan relaksasi bagi jantung dan otot polos, dengan mekanisme menghambat kanal kalsium sehingga masuknya kalsium ekstraseluler ke sel menjadi terhambat yang akan menyebabkan vasodilatasi sehingga terjadi penurunan TD. CCB Dihidropiridin menyebabkan aktivasi syaraf simpatik dan semua golongan CCB 9 (kecuali Amlodipin dan Felodipin) mempunyai efek inotropik negatif (Ganet- Schoeller & Ducamp, 2010).

c) *Diuretik*

Diuretik menurunkan TD dengan cara diuresis. Karena proses diuresis menurunkan TD dan cardiac output yang dapat menimbulkan kompensasi berupa peningkatan resistensi peripheral vaskular. Cairan ekstraseluler dan cairan plasma akan kembali ke level pre-treatment pada terapi jangka panjang (*chronic therapy*), yang akan menyebabkan resistensi peripheral vaskular menurun di bawah base-line sehingga bertanggung jawab pada efek hipotensi jangka (Ganet-Schoeller & Ducamp, 2010).

d) *B-blocker*

B-blocker digunakan sebagai terapi lini pertama pada penyakit jantung koroner. Efek inotropik dan kronotropik negatif pada jantung dan penghambatan pelepasan renin pada ginjal menyebabkan penurunan cardiac output yang berpotensi hipotensi pada pasien (Ganet-Schoeller & Ducamp, 2010).

e) *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*

ACEI bekerja dengan cara menghambat pembentukan Angiotensin II dari Angiotensin I yang merupakan vasokonstriksi poten dan stimulan sekresi aldosteron. Efek batuk kering

pada penggunaan ACEI disebabkan karena menghambat degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis agen vasodilator lain seperti prostaglandin E2 dan prostasiklin (Ganet-Schoeller & Ducamp, 2010).

2.7 Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau oleh beberapa agen kimia lingkungan yang bisa menjadi berbahaya jika interaksi tersebut menyebabkan peningkatan (Baxter, 2006).

2.8 Mekanisme Interaksi Obat

1. Interaksi Farmakokinetik

interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses di mana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan (ADME) (Baxter, 2006).

a) Interaksi pada proses absorpsi

Interaksi ini dapat terjadi akibat perubahan PH dilambung obat pertama. Pengaruh absorpsi suatu obat kedua mungkin terjadi akibat perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran atau akibat pembentukan kompleks (Baxter, 2006).

b) Interaksi pada proses distribusi

Terjadi ketika dua obat yang berikatan tinggi dengan protein atau albumin bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Akibatnya terjadi penurunan dalam pengikatan dengan protein pada salah satu atau kedua obat itu sehingga lebih banyak obat bebas yang bersirkulasi dalam plasma dan meningkatkan kerja obat (Baxter, 2006).

c) Interaksi pada proses metabolisme

Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme dari obat yang lain dengan meginduksi enzim-enzim hati (Baxter, 2006).

d) Interaksi pada proses eliminasi

Molekul yang lebih besar, seperti protein plasma, dan sel darah disimpan di dalam darah. Aliran darah kemudian berpindah ke bagian-bagian yang tersisa dari tubulus ginjal di mana sistem transpor yang menggunakan energi aktif mampu mengeluarkan obat-obatan dan metabolitnya dari darah dan mengeluarkannya ke dalam filtrat tubular. Sel tubular ginjal juga memiliki sistem transpor aktif dan pasif untuk reabsorpsi obat. Gangguan oleh obat dengan pH cairan tubulus ginjal, dengan sistem

transpor aktif dan dengan aliran darah ke ginjal dapat mengubah ekskresi obat lain (Baxter, 2006).

2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah di mana efek dari satu obat diubah oleh kehadiran obat lain di tempat kerjanya. Terkadang obat bersaing secara langsung untuk reseptor tertentu (misalnya Agonis beta2 seperti salbutamol, dan *beta blocker* seperti propranolol) tetapi seringkali reaksinya lebih tidak langsung dan melibatkan gangguan pada mekanisme fisiologis (Baxter, 2006).

2.9 Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

1. *Major*: sangat signifikan secara klinis, hindari kombinasi, risiko interaksi melebihi manfaatnya.
2. *Moderate*: cukup signifikan secara klinis, biasanya menghindari kombinasi, menggunakannya hanya dalam keadaan khusus.
3. *Minor*: minimal signifikan secara klinis (Barliana, Sari, & Faturrahman, 2013)