

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Pengertian

Menurut *American Society of Hypertension* (ASH) hipertensi adalah suatu sindrom atau kumpulan gejala kardiovaskuler yang progresif sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan, WHO menyatakan hipertensi merupakan peningkatan tekanan sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau lebih besar 95 mmHg, (JNC VIII) berpendapat hipertensi adalah peningkatan tekanan darah diatas 140/90 mmHg, sedangkan menurut Brunner dan Suddarth (2007) hipertensi juga diartikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan darahnya diatas 140/90 mmHg. Dari uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah sistolik yang persisten diatas 140 mmHg sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan. Hipertensi merupakan faktor resiko dari Kardiovaskuler. Kardiovaskuler dsangat mempunyai nilai motalitas dan morbiditas yang sangat tinggi sekali.(Whelton PK. 2017)

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC VIII

Klasifikas	TD Sistolik	TD Diastolik
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Pre-Hipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertensi stage -1	140-159 mmHg	80-99 mmHg
Hipertensi stage -2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

Hipertensi yang tidak terkontrol akan menimbulkan berbagai komplikasi, bila mengenai jantung kemungkinan dapat terjadi infark miokard, jantung koroner, gagal jantung kongestif, bila mengenai otak terjadi stroke, ensevalopati hipertensif, dan bila mengenai ginjal terjadi gagal ginjal kronis, sedangkan bila mengenai mata akan terjadi retinopati hipertensif. Dari berbagai komplikasi yang mungkin timbul merupakan penyakit yang sangat serius dan berdampak terhadap psikologis penderita karena kualitas hidupnya rendah terutama pada kasus stroke, gagal ginjal, dan gagal jantung. (Anggraini, 2009).

2. Patofisiologi

Tekanan darah berperan penting dalam memenuhi perfusi darah ke bebrbagai sel tubuh manusia. Regulasi tekanan darah sangat kompleks melibatkan berbagai sistem yakni sistem kardiovaskuler,

renal, serta neuroedokrin. Semua sistem tersebut akan sangat berpengaruh jantung dan total resistensi perifer (Hall JE. 2012). Curah jantung sangat dipengaruhi oleh denyut jantung dan stroke volume. Stroke volume ditentukan oleh kontraktifitas jantung, afterload, preload dan juga ada faktor-faktor yang mempengaruhi aliran balik vena (laju metabolik, dan juga tingkat kebutuhan metabolik). Sedangkan denyut jantung sangat dipengaruhi oleh sistem saraf simpatis dan catecholamine (Drago J. 2016).

Tekanan darah dipengaruhi volume sekuncup dan total peripheral resistance. Apabila terjadi peningkatan salah satu dari variabel tersebut yang tidak terkompensasi maka dapat menyebabkan timbulnya hipertensi. Tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi dan mempertahankan stabilitas tekanan darah dalam jangka panjang. Sistem pengendalian tekanan darah sangat kompleks. Pengendalian dimulai dari sistem reaksi cepat seperti reflex kardiovaskuler melalui sistem saraf, refleks kemoreseptor, respon iskemia, susunan saraf pusat yang berasal dari atrium, dan arteri pulmonalis otot polos. Sedangkan sistem pengendalian reaksi lambat melalui perpindahan cairan antara sirkulasi kapiler dan rongga interstisial yang dikontrol oleh hormon angiotensin dan vasopresin. Kemudian dilanjutkan sistem poten dan berlangsung dalam jangka panjang yang dipertahankan oleh sistem pengaturan jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ (Williams dan Wilkins, 1998).

3. Klasifikasi Hipertensi

3.1. Menurut Tambayong (dalam Nurarif A.H., dan Kusuma H. 2016), klasifikasi hipertensi klinis berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik yaitu :

Tabel 2. Klasifikasi derajat hipertensi secara klinis

No	Kategori	Sistolik (mmHG)	Diastolik (mmHG)
1	Optimal	<120	<80
2	Normal	120-129	80-84
3	High Normal	130-139	85-89
4	Hipertensi	-	-
5	Grade 1 (Ringan)	140-159	90-99
6	Grade 2 (Sedang)	160-179	100-109
7	Grade 3 (Berat)	180-209	100-119
8	Grade 4 (Sangat Berat)	≥210	≥210

3.2. Menurut *World Health Organization* (dalam Noorhidayah, S.A. 2016) klasifikasi hipertensi adalah :

3.2.1. Tekanan darah normal yaitu bila sistolik kurang atau sama dengan 140 mmHg dan diastolik kurang atau sama dengan 90 mmHg.

3.2.2. Tekanan darah perbatasan (*border line*) yaitu bila sistolik 141-149 mmHg dan diastolik 91-94 mmHg.

3.2.3. Tekanan darah tinggi (hipertensi) yaitu bila sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan diastolik lebih besar atau sama dengan 95 mmHg. (Amiruddin, 2015).

4. Manifestasi Klinis Hipertensi

Menurut Tambayong (dalam Nurarif A.H., & Kusuma H., 2016), tanda dan gejala pada hipertensi dibedakan menjadi :

4.1. Tidak ada gejala yang spesifik. yang dapat dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah, selain penentuan tekanan arteri oleh dokter yang memeriksa. Hal ini berarti hipertensi arterial tidak akan pernah terdiagnosa jika tekanan darah tidak teratur.

4.2. Gejala yang lazim, Sering dikatakan bahwa gejala terlazim yang menyertai hipertensi meliputi nyeri kepala dan kelelahan. Dalam kenyataannya ini merupakan gejala terlazim yang mengenai kebanyakan pasien yang mencari pertolongan medis.

5. Komplikasi Hipertensi

Komplikasi Hipertensi Menurut Ardiansyah, M. (2012) komplikasi dari hipertensi adalah :

5.1. Stroke. Stroke akibat dari pecahnya pembuluh yang ada di dalam otak atau akibat embolus yang terlepas dari pembuluh nonotak. Stroke bisa terjadi pada hipertensi kronis apabila arteri-arteri yang memperdarahi otak mengalami hipertrofi dan penebalan pembuluh darah sehingga aliran darah pada area tersebut berkurang. Arteri yang mengalami aterosklerosis dapat melemah dan meningkatkan terbentuknya aneurisma. Infark Miokardium Infark miokardium terjadi saat arteri koroner mengalami arterosklerotik tidak pada menyuplai cukup oksigen ke miokardium apabila terbentuk thrombus yang dapat menghambat aliran darah melalui pembuluh tersebut. Karena terjadi hipertensi kronik dan hipertrofi ventrikel maka kebutuhan oksigen miokardium tidak dapat terpenuhi dan dapat terjadi iskemia jantung yang menyebabkan infark (Dharma, 2018).

5.2. Gagal Ginjal. Kerusakan pada ginjal disebabkan oleh tingginya tekanan pada kapiler-kapiler glomerulus. Rusaknya glomerulus membuat darah mengalir ke unit fungsional ginjal, neuron terganggu, dan berlanjut menjadi hipoksik dan kematian. Rusaknya glomerulus menyebabkan protein keluar melalui urine dan terjadilah tekanan osmotik koloid plasma berkurang sehingga terjadi edema pada penderita hipertensi kronik. (Chobanian, 2003).

5.3. Ensefalopati. Ensefalopati (kerusakan otak) terjadi pada hipertensi maligna (hipertensi yang mengalami kenaikan darah dengan cepat). Tekanan yang tinggi disebabkan oleh kelainan yang membuat peningkatan tekanan kapiler dan mendorong cairan ke dalam ruang interstisium diseluruh susunan saraf pusat. Akibatnya neuro-neuro disekitarnya terjadi koma dan kematian (Chobanian, 2003).

5.4. Serangan Jantung. Serangan jantung dalam dunia medis disebut infark miokard karena terjadi saat sebagian dari „miokardium“ atau otot jantung mengalami infark” atau mati. Penyebabnya mirip dengan angina, dan tekanan darah tinggi juga turut berperan penting. Serangan jantung biasanya dipicu oleh gumpalan darah yang terbentuk di dalam arteri (Purwanti, 2008).

B. Terapi Hipertensi

Terapi hipertensi menurut JNC VIII bertujuan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit jantung, kardiovaskuler dan ginjal, menurunkan tekanan darah hingga < 140/90 mmHg. Tujuan khususnya yakni untuk menurunkan tekanan darah hingga 130/80 mmHg pada penderita dengan diabetes atau penyakit ginjal kronik (Dinkes 2015). Penatalaksanaan terapi hipertensi dibagi menjadi dua yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi (Anonim, 2007).

1. Terapi Non Farmakologi

Penyakit penyerta lainnya akan menjadi pertimbangan tersendiri dalam pemilihan obat antihipertensi. Pasien hipertensi dengan gangguan fungsi jantung dan gagal jantung kongestif, golongan diuretik, penghambat ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) atau kombinasi keduanya merupakan pilihan terbaik (Kuswardhani 2005). Terapi non farmakologi dilakukan dengan cara hidup sehat untuk menurunkan tekanan darah, Menurut Tjay dan Rahardja, 2002 Terapi non farmakologi diantara lain : Mengecek berat badan agar tetap ideal.

Mengurangi garam dalam diet. Jangan mengonsumsi alkohol atau dengan mengurangi penggunaannya. Melakukan olahraga secara teratur agar hidup tetap sehat dan terjaga. Mengurangi makanan yang tidak sehat (Tjay dan Rahardja, 2002).

2. Terapi Farmakologi

Penyakit penyerta lainnya akan menjadikan sebuah pertimbangan dalam menentukan pemakaian obat antihipertensi. Penderita dengan penyakit jantung koroner, penyekat beta mungkin sangat bermanfaat, namun demikian terbatas penggunaannya pada keadaan-keadaan seperti gagal jantung atau kelainan obstruktif bronkus. Penderita hipertensi dengan gangguan fungsi jantung dan gagal jantung kongestif, golongan diuretik, penghambat ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) atau kombinasi keduanya merupakan pilihan terbaik (Kuswardhani 2006). Obat-obat yang digunakan untuk terapi hipertensi bermacam-macam yaitu :

2.1 Diuretik. Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung, penurunan tekanan darah, dan tahanan vaskular perifer meningkat (Sudoyo, 2006). Setelah 6 – 8 minggu curah jantung kembali ke normal sedangkan tahanan vaskular perifer menurun. Natrium diduga berperan dalam tahanan vaskular perifer dengan meningkatkan kekakuan pembuluh darah dan reatifitas saraf, kemungkinan berhubungan dengan peningkatan pertukaran natrium dan kalsium yang menghasilkan suatu peningkatan kalsium intraseluler. Efek – efek tersebut dilawan oleh diuretik atau oleh pembatasan kalsium (Katzung 2007). Penelitian membuktikan bahwa efek proteksi kardiovaskuler diuretik belum terkalahkan oleh obat lain sehingga diuretik dianjurkan untuk sebagian besar kasus hipertensi ringan dan sedang, bahkan bila menggunakan kombinasi dua atau lebih antihipertensi, maka salah satunya dianjurkan diuretik (Nafrialdi 2007). Obat-obat antihipertensi golongan diuretik misal thiazid (misal HCT), diuretik kuat (misal furosemid) dan diuretik hemat kalium (misal spironolakton) (Eliana dan Arifa, 2007).

2.1.1. Beta Blocker (Penghambat Adrenoreseptor). *β-blocker* adalah salah satu obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi, nyeri dada, dan detak jantung yang tidak teratur, dan membantu mencegah serangan jantung berikutnya. Obat ini bekerja dengan

memblok efek adrenalin pada berbagai bagian tubuh dan bekerja pada jantung untuk meringankan stress sehingga jantung memerlukan lebih sedikit darah dan oksigen sehingga meringankan kerja jantung sehingga menurunkan tekanan darah (Depkes 2006). Pada umumnya, β -blocker yang kardioselektif seperti atenolol, betaksolol, bisoprolol dan metoprolol lebih disukai bila digunakan untuk mengobati hipertensi. Semua β -bloker mempengaruhi aksi menstabilkan membran pada sel jantung bila dosis cukup besar digunakan. Perbedaan farmakokinetik diantara β -blocker berhubungan dengan *first pass metabolisme*, waktu paruh, derajat kelarutan dalam lemak, dan rute eliminasi.

Propranolol dan metoprolol mengalami *first-pass metabolism*, jadi dosis yang sangat diperlukan untuk memblok reseptor beta akan bervariasi dari pasien ke pasien. Atenolol dan nadolol mempunyai waktu paruh panjang dan di ekskresi lewat ginjal. Walaupun waktu paruh dari β -blocker lainnya jauh lebih singkat, pemberian 1x/hari efektif karena waktu paruh dalam serum tidak berhubungan dengan lama keja hipotensinya. Pemberhentian β -bloker tiba-tiba dapat menimbulkan angina tidak stabil, infark miokard, dan bahkan kematian pada pasien-pasien dengan resiko tinggi penyakit koroner. Pemberhentian tiba-tiba juga dapat menyebabkan *rebound hypertension* (naiknya tekanan darah melebihi tekanan darah sebelum pengobatan). Beberapa contoh ontoh obat golongan ini adalah atenolol, bisoprolol, metoprolol dan lain-lain (Sukandar *et al* 2008).

2.1.2. Calcium Channel Blocker (CCB). Antagonis kalsium akan menghambat influks kalsium pada sel otot pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh reflex takikardi dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (nifedipin). Sedangkan diltiazem dan verapamil tidak menimbulkan takikardi karena efek kronotropik negatif berlangsung pada jantung (Gunawan *et al.* 2007). Golongan obat *Calcium Channel Blocker* antara lain nifedipin, verapamil, dan diltiazem (Karyadi, 2002).

2.1.3. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI). ACE Inhibitor bekerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatsi dan terjadi penurunan sekresi aldosteron. Selain penghambatan angiotensin ACEI juga menghambat degradasi bradikinin, sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat

dan berperan dalam efek vasodilatasi ACEI. Vasodilatasi secara langsung akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium (Tjay dan Raharja 2007). Captopril merupakan ACE-*inhibitors* pertama yang ditemukan dan banyak digunakan. Contoh obat-obat antihipertensi golongan ACE-*inhibitors* adalah kaptopril, lisinopril, fosinopril dan lain-lain (Nafrialdi 2007).

ACE-*inhibitors* efektif untuk hipertensi ringan, sedang, maupun berat. Kombinasi dengan diuretik memberikan efek sinergis (sekitar 85% pasien tekanan darahnya terkendali dengan kombinasi ini) (Nafrialdi 2007). Bila ACEI diindikasikan untuk indikasi khusus gagal jantung, diabetes, atau penyakit ginjal kronis; pada pasien-pasien dengan batuk kering, ACEI diganti dengan ARB. ACEI harus dimulai dengan $\frac{1}{2}$ dosis normal untuk pasien lansia dan dosis dinaikkan pelan-pelan karena dapat menyebabkan hipotensi akut (Depkes 2006). Contoh obat golongan ini antara lain yaitu kaptopril, lisinopril, benazepril, dan lain-lain (Sukandar *et al* 2008).

2.1.4. Penghambat *ngiotensin Reseptor Bloker* (ARB).

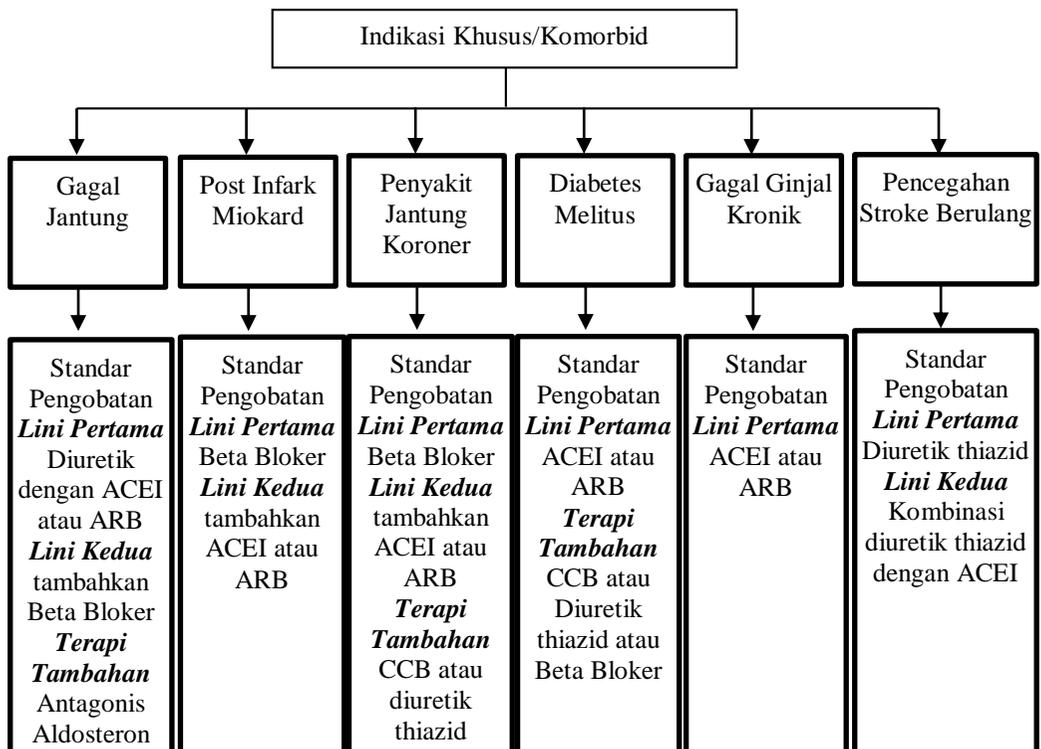
Angiotensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim, RAAS (*ReninAngitensin Aldosteron System*) yang melibatkan ACE dan jalan alternatif dengan menggunakan enzim lain seperti chymases. ACE hanya menghambat efek angitensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, dimana ARB menghambat angiotensinogen II yang dihasilkan oleh kedua jalur. ACE hanya menghambat sebagian efek dari angiotensinogen II, tetapi ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensin II seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik, konstriksi arteriol efferent dari glomerulus (Koni dan Endang, 2009). Termasuk *Angiotensin Reseptor Blocker* yang spesifik adalah losartan, kandesartan, dan valsartan sifatnya mirip dengan ACEI. (Pinzon dan Asanti, 2010).

Tabel 3. Dosis Penggunaan Antihipertensi pada Geriatri

Obat Antihipertensi	Initial Dosis (mg)	Dosis Target (mg)	Dosis per Hari
ACE Inhibitor			
Captopril	50	150 – 200	2
Enalapril	5	20	1 – 2
Lisinopril	10	40	1
Angiotensin Reseptor Bloker			
Eprosartan	400	600 – 800	1 – 2
Candesartan	4	12 – 32	1
Losartan	50	100	1 – 2

Obat Antihipertensi	Initial Dosis (mg)	Dosis Target (mg)	Dosis per Hari
Valsartan	40 – 80	160 – 320	1
Irbesartan	75	300	1
Beta Bloker			
Atenolol	25 – 50	100	1
Metoprolol	50	100 – 200	1 – 2
Calcium Channel Bloker			
Amlodipin	2,5 – 5	10	1
Diltiazem Extended Release	120 – 180	360	1
Nitrendipin	10	20	1 – 2
Diuretik Tiazid			
Bendroflumetiazid	5	10	1
Chlortiazid	1,25	12,5 – 25	1
Hidrochlortiazid	12,5 – 25	25 – 100	1 – 2
Indapamide	1,25	1,25 – 2,5	1

Tabel 3. Dosis penggunaan obat antihipertensi pada geriatri, pemberian Obat dilakukan oleh tenaga farmasi mulai dari penerimaan resep atau instruksi pengobatan sampai dengan obat siap untuk diberikan kepada pasien. mengidentifikasi kemungkinan efek yang merugikan akibat penggunaan obat, serta memberikan rekomendasi penyelesaian masalah (Sartik dan Zulkarnain 2017)



Gambar 1. Algoritma Terapi Indikasi Khusus(Dipiro *et al.* 2009)

Kondisi khusus terkait dengan hipertensi adalah faktor yang dipertimbangkan dalam pemilihan obat. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor, *angiotensin receptor blocker* (ARB), *calcium channel blocker* (CCB), dan beta-blocker adalah menjadi obat alternatif terkait kondisi khusus tertentu.

C. Interaksi Obat

1. Definisi

Interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, dimana dapat menghasilkan efek meningkat atau menurun atau menghasilkan efek baru yang tidak dihasilkan oleh obat tersebut. Interaksi ini dapat terjadi dari penyalahgunaan yang disengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan-bahan aktif yang terdapat dalam zat terkait (Agustina et al, 2015). Adapun menurut penzak (2010) interaksi obat merupakan respon farmakologis atau klinis yang berbeda antara efek dari obat yang dikombinasikan dengan efek yang telah diketahui apabila obat-obat tersebut diberikan sendiri-sendiri.

Interaksi obat terjadi ketika efek dari suatu obat yang dikonsumsi diubah oleh adanya obat lain, jamu, makanan, minuman atau oleh beberapa agen kimi lainnya (Stockley, 2008). Sedangkan menurut Hansten dan Horn dalam bukunya yang berjudul *The Top 100 Drug Interactions 2014* (2014) dalam arti luas interaksi obat terjadi ketika suatu obat mempengaruhi farmakokinetik, farmakodinamik, khasiat atau toksisitas dari obat lain. Kedua obat tidak perlu secara fisik berinteraksi satu sama lain untuk menghasilkan efek, ketika kombinasi obat menghasilkan efek yang tidak diinginkan, interaksi obat menjadi interaksi obat yang merugikan.

Interaksi obat jauh lebih umum daripada interaksi obat yang merugikan (adverse drug interactions). Interaksi obat dapat mungkin tidak terjadi pada setiap individu. Karena ada beberapa faktor yang mempengaruhi kemungkinan bahwa interaksi dapat terjadi atau tidak. Faktor-faktor ini termasuk perbedaan antara individu seperti gen, fisiologi, gaya hidup (diet, olahraga), penyakit yang diderita dosis obat, durasi obat kombinasi dan waktu relatif administrasi dua zat (terkadang interaksi dapat dihindari jika dua obat dikonsumsi pada waktu yang berbeda) (Kashif et al, 2012).

2. Tipe Interaksi Obat

Interaksi obat sering diklasifikasikan sebagai interaksi farmakodinamik termasuk yang mengakibatkan aditif atau efek farmakologis antagonis. Interaksi farmakokinetik melibatkan induksi atau inhibisi enzim metabolisme di hati atau tempat lain, situs perpindahan obat dari ikatan protein plasma, perubahan dalam penyerapan gastrointestinal, atau kompetisi untuk sekresi ginjal yang aktif (Handayani, 2015).

2.1. Interaksi Farmakokinetik. Menurut Stockley (2008) interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses obat diserap, didistribusikan dimetabolisme dan diekskresikan (disebut juga Interaksi ADME); Interaksi dalam proses farmakokinetik yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat. Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidine tidak dimiliki oleh H₂-bloker; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non sedatif lainnya (Gumi *et al*, 2012). Interaksi farmakokinetik terdiri dari beberapa tipe :

2.1.1. Absorpsi. Obat yang diberikan secara oral, absorpsinya disalurkan pencernaan kompleks, dan bervariasi sehingga menyebabkan interaksi obat tipe ini sulit diperkirakan. Perlu dibedakan antara interaksi yang mengurangi kecepatan absorpsi dan interaksi yang mengurangi jumlah obat yang diabsorpsi (Fradgley 2003).

2.1.2. Distribusi. Distribusi dari obat dalam tubuh tergantung pada faktor seperti aliran darah, ikatan protein plasma dan komposisi tubuh, yang masing-masing dapat dipengaruhi oleh umur. Pengaruh usia dapat menurunkan volume distribusi dan meningkatkan konsentrasi plasma untuk obat larut air. Sedangkan untuk obat larut lemak, pengaruh usia akan menurunkan volume distribusi dan meningkatkan waktu paruh eliminasi. Perubahan dalam volume distribusi berpengaruh langsung pada jumlah obat yang perlu diberikan sebagai *loading dose*. Pengaruh usia akan meningkatkan atau menurunkan fraksi bebas dari obat yang terikat kuat dengan

protein plasma. Obat yang bersifat asam, penurunan albumin serum dapat menyebabkan peningkatan dari fraksi obat bebas, sedangkan penurunan fraksi bebas obat yang bersifat basa terjadi karena peningkatan AAG. Pada kondisi tidak adanya kompromi pada jalur ekskresi perubahan-perubahan ini tidak berpeluang menyebabkan efek klinis penghilangan obat (Jauregui *et al* 2012).

2.1.3. Metabolisme. Usia berpengaruh pada penurunan klirens dan peningkatan $t_{1/2}$ untuk beberapa obat yang dimetabolisme oksidatif dan obat dengan rasio ekstraksi hepatic tinggi. Hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat termasuk reaksi fase 1 (oksidatif) dan fase 2 (konjugatif). Karakteristik yang paling mudah dilihat dari fungsi hati pada orang tua adalah variabilitas interindividual jika dibandingkan dengan kelompok usia lainnya, sebuah hal yang dapat merencanakan perubahan yang terkait dengan usia. Penurunan metabolisme fase 1 menyebabkan penurunan klirens obat dan peningkatan waktu paruh eliminasi akhir. Metabolisme tipe 2 dan induksi enzim hepatic atau inhibisi relatif tidak berpengaruh dengan bertambahnya umur. Penurunan aliran darah hati karena umur dapat menurunkan metabolisme obat dengan rasio ekstraksi hepatic yang tinggi. Sejumlah faktor seperti ras, jenis kelamin, kelemahan, merokok, diet dan interaksi obat juga dapat mempengaruhi metabolisme pada lansia. (Perki, 2015).

2.1.4. Ekskresi. Pada nilai pH tinggi obat-obat yang bersifat asam lemah (pK_a 3 – 7,5) sebagian besar ditemukan dalam molekul terionisasi lipid yang tidak dapat berdifusi dalam sel tubulus sehingga akan tetap berada dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh dan sebaliknya untuk basa lemah dengan pK_a 7,5 – 10,5. Perubahan pH dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh (Stockley 2008).

2.2. Interaksi Farmakodinamik. Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari

sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Gitawati, 2008).

Menurut Stockley et al (2003) kemungkinan efek yang dapat terjadi pada interaksi farmakodinamik antara lain : Sinegisme atau penambahan efek satu atau lebih obat. b. Efek antagonisme satu atau lebih obat. Penggantian efek satu atau lebih obat.

Interaksi obat yang umum terjadi adalah sinegisme antara dua obat yang bekerja pada sistem, organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama. Sebaliknya antagonisme terjadi bila obat yang berinteraksi memiliki efek farmakologi yang berlawanan. Hal ini mengakibatkan pengurangan hasil yang diinginkan dari satu atau lebih obat (Fradgley, 2003).

3. Tingkat keparahan interaksi obat

Potensi keparahan interaksi sangat penting dalam menilai risiko dan manfaat terapi alternatif. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal penggunaan obat, efek negatif dari kebanyakan interaksi dapat dihindari. Tiga derajat keparahan didefinisikan sebagai berikut:

3.1. Keparahan minor. Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan minor jika efek biasanya ringan; konsekuensi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tapi tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan (Tatro, 2009).

3.2. Keparahan moderate. Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan moderate jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap, atau diperpanjang dirawat di rumah sakit mungkin diperlukan (Tatro, 2009).

3.3. Keparahan mayor. Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan mayor jika terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen (Tatro, 2009).

D. Geriatri

Istilah geriatri pertama kali digunakan oleh Ignas Leo Vascher pada tahun 1909. Namun ilmu geriatri sendiri, baru berkembang pada tahun 1935. Pada saat itulah diterapkan penatalaksanaan terpadu terhadap penderita-penderita lanjut usia (lansia) dilengkapi dengan latihan jasmani dan rohani (Martono dan Pranarka, 2013).

Pasien geriatri adalah pasien usia lanjut yang berusia lebih dari 60 tahun serta mempunyai ciri khas multipatologi, tampilan gejalanya

tidak khas, daya cadangan faali menurun, dan biasanya disertai gangguan fungsional. Penderita geriatri berbeda dengan penderita dewasa muda lainnya, baik dari segi konsep kesehatan maupun segi penyebab, perjalanan, maupun gejala dan tanda penyakitnya sehingga, tatacara diagnosis pada penderita geriatri berbeda dengan populasi lainnya (Penninx et al., 2004). Lansia bukan suatu penyakit, namun merupakan tahap lanjut dari suatu proses kehidupan yang ditandai dengan penurunan kemampuan tubuh untuk beradaptasi dengan stres lingkungan. Lansia adalah keadaan yang ditandai oleh kegagalan seseorang untuk mempertahankan keseimbangan terhadap kondisi stres fisiologis. Kegagalan ini berkaitan dengan penurunan daya kemampuan untuk hidup serta peningkatan kepekaan secara individual (Andayani 2011).

1. Perubahan-perubahan yang Terjadi pada Usia Lanjut

Menurut Boedi Darmojo (2004), menjadi tua bukanlah suatu penyakit atau sakit, tetapi suatu perubahan dimana kepekaan bertambah atau batas kemampuan beradaptasi menjadi berkurang yang sering dikenal dengan geriatric giant yang merupakan suatu sindroma geriatri.

Perubahan yang terjadi pada lansia diantaranya yaitu:

1.1. Perubahan dari aspek biologis. Perubahan yang terjadi pada sel seseorang menjadi lansia yaitu adanya perubahan genetika yang mengakibatkan terganggunya metabolisme protein, gangguan metabolisme Deoxyribonucleic Nucleic Acid (DNA), terjadi ikatan DNA dengan protein stabil yang mengakibatkan gangguan genetika, gangguan kegiatan enzim dan sistem pembuatan enzim, menurunnya proporsi 7 protein di otak, otot, ginjal darah dan hati, terjadinya pengurangan parenchym serta adanya penambahan lipofuscin.

1.2. Perubahan Psikologis. Perubahan psikologis pada lansia sejalan dengan perubahan secara fisiologis. Masalah psikologis ini pertama kali mengenai sikap lansia terhadap kemunduran fisiknya (disengagement theory) yang berarti adanya penarikan diri dari masyarakat dan dari diri pribadinya satu sama lain. Lansia dianggap terlalu lamban dengan daya reaksi yang lambat, kesigapan dan kecepatan bertindak dan berfikir menurun. Perubahan psikis pada lansia adalah besarnya individual differences pada lansia. Lansia memiliki kepribadian yang berbeda dengan sebelumnya. Penyesuaian diri lansia juga sulit karena ketidakinginan lansia untuk berinteraksi dengan lingkungan ataupun pemberian batasan untuk dapat beinteraksi (Darmojo 2009).

1.3. Perubahan seksual. Pada dasarnya perubahan fisiologis yang terjadi pada aktivitas seksual pada usia lanjut biasanya berlangsung secara bertahap dan menunjukkan status dasar dari aspek vaskuler, hormonal dan neurologiknya (Darmojo dan Martono, 2004). Untuk suatu pasangan suami istri, bila semasa usia dewasa dan pertengahan aktivitas seksual mereka normal, akan kecil sekali kemungkinan mereka akan mendapatkan masalah dalam hubungan seksualnya.

1.4. Perubahan sosial. Umumnya lansia banyak yang melepaskan partisipasi sosial mereka, walaupun pelepasan itu dilakukan secara terpaksa. Orang lanjut usia yang memutuskan hubungan dengan dunia sosialnya akan mengalami kepuasan. Pernyataan tadi merupakan *disaggrement theory*. Aktivitas sosial yang banyak pada lansia juga mempengaruhi baik buruknya kondisi fisik dan sosial lansia (Santrock, 2004).

Menurut pedoman dari JNC VII perlu diperhatikan mengenai jenis obat yang dianjurkan, yaitu: Obat pertama yang diberikan sebaiknya adalah diuretika golongan tiasid. Apabila tekanan darah > 160 mmHg, biasanya diperlukan lebih dari 1 macam antihipertensi, dimana obat kombinasi ini sebaiknya termasuk diuretika tiasid. Pertimbangan jenis obat yang lain sebaiknya dengan mempertimbangkan indikasi keadaan lain yang menyertai.

Target penurunan tekanan darah pada usia lanjut adalah 140/90 mmHg dan beberapa penelitian menyatakan bahwa tidak ada keuntungan yang terlihat pada penurunan <140/90 mmHg. Kecuali pada keadaan DM dimana tekanan darah harus <130/80 mmHg (Martono & Pranarka 2013). Hipertensi pada usia lanjut memberikan masalah khusus akibat perbedaan patogenesis, harus diperhatikan juga kemungkinan tinggi adanya “hipertensi palsu”.

Banyak penyakit komorbid, yang sering bberapa diantaranya penyakit akut, mendorong kita untuk selalu menggunakan tatacara asesmen geriatri sebagai tatacara diagnosis dan pengelolaan penderita (Pudjiastuti, 2008). Usia lanjut sangat berikatan dengan terjadinya hipertensi. Berbagai tipe hipertensi dapat terjadi pada usia lanjut, walaupun yang tersering adalah hipertensi sistolik terisolasi. Dari jenis tekanan darah yang meningkat, hipertensi bisa dibedakan dalam hipertensi sistolik, hipertensi diastolik dan hipertensi sistolik diastolik yang dapat dilihat pada tabel 3 (Martono & Pranarka 2013).

E. Landasan Teori

Interaksi obat akan terjadi apa bila efek suatu obat berubah akibat adanya obat lain (*precipitant drug*), makanan, atau minuman. Interaksi obat juga dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki (*Desirable Drug Interaction*), atau efek yang tidak dikehendaki (*Undesirable/Adverse Drug Interactions = ADIs*) yang biasanya dapat menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat di dalam plasma, atau hasil sebaliknya terapi menjadi tidak optimal karena menurunnya kadar obat dalam plasma. Ada banyak obat baru bermunculan yang diedarkan di pasaran setiap tahunnya dapat memicu munculnya interaksi baru antar obat akan semakin sering terjadi. (Gitawati 2008). Seseorang dikatakan menderita penyakit hipertensi apabila tekanan darah di atas normal dan bersifat permanen dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg atau bila pasien menggunakan obat antihipertensi (Priyanto 2009). Hipertensi seperti ini sering ditemukan pada usia geriatri. Seiring dengan berjalannya waktu dan bertambahnya usia, hampir setiap orang mengalami kenaikan tekanan darah (Triyanto 2014). Kasus interaksi yang telah terjadi hanya

10% yang penyebabnya dapat diketahui dan antara lain akibat penyakit ginjal dan pengecilan aorta atau arteri ginjal, dan juga akibat dari tumor yang berada di anak ginjal dengan efek over produksi hormon-hormon tertentu yang berkhasiat meningkatkan tekanan darah (Tjay dan Rahardja 2002). Hasil penelitian dari Dalyoko *et al* (2011) menunjukkan bahwa lansia umur 55-59 tahun sebanyak 24 responden (34,3 %) dan umur 60-74 tahun 46 responden (65,7%).

Berdasarkan jenis kelaminnya sebanyak 47 responden berjenis kelamin perempuan (67,1%) dan 23 responden berjenis kelamin laki-laki (32,9%). Persentase terbesar umur responden adalah 60-74 tahun yaitu sebanyak 65,7%. Hasil dari dua studi di atas dapat disimpulkan bahwa angka kejadian penderita hipertensi pada usia lanjut (pasien geriatri) masih tinggi sehingga perlu pemantauan adanya interaksi penggunaan lebih dari 2 obat. Lansia proses penuaan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam tubuh. Proses farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, sedangkan proses farmakodinamik berupa interaksi obat dengan reseptor. Hipertensi yang terjadi pada geriatri pada umumnya dikarenakan fungsi fisiologis geriatri yang mengalami penurunan salah

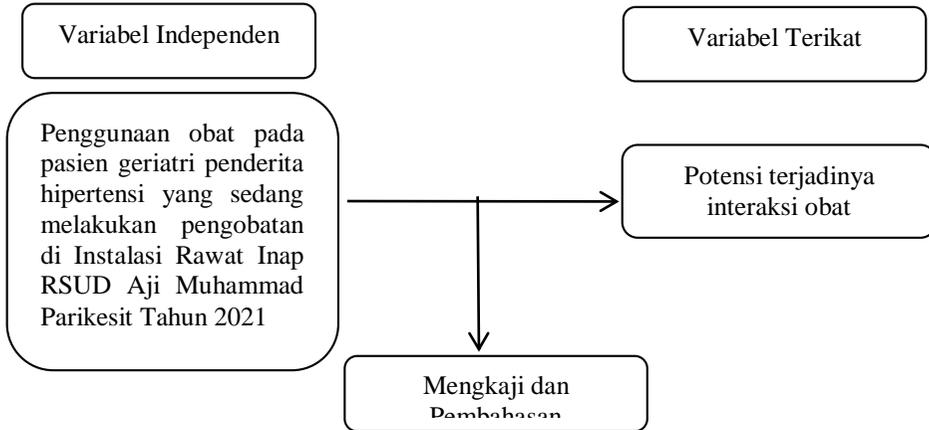
satunya adalah ginjal sebagai alat ekskresi (*World Health Organization* 2013).

Berdasarkan hasil identifikasi terdapat 30 resep dari 250 resep yang mengalami interaksi obat yang tergolong dalam kategori mayor, salah satunya adalah interaksi antara amlodipine dan simvastatin, kategori moderat salah satunya adalah interaksi antara candesartan dan novalgin, dan kategori minor. Salah satunya adalah interaksi antara amlodipine dan metamizole. Dimana total kejadian untuk interaksi mayor sebanyak 3, moderate 27 dan minor 17. Jenis penyakit penyerta yang menimbulkan potensi terjadinya interaksi obat pada pasien geriatri penderita hipertensi yaitu penyakit ginjal dan tumor. (Ovi AG, *et al* 2020).

Strategi pengobatan hipertensi dimulai dengan perubahan gaya hidup (*lifestyle modification*). Perubahan gaya hidup yang penting untuk menurunkan tekanan darah adalah mengurangi berat badan untuk individu obesitas atau gemuk, merubah pola makan sesuai DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang kaya akan kalium dan kalsium, berupa diet rendah garam atau natrium berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik yang teratur (Nafrialdi, 2007). Pilihan terapi obat antihipertensi dipengaruhi oleh penyakit penyerta dan riwayat pengobatan terdahulu, tetapi biasanya akan mencakup diuretik tiazid sebagai pengobatan lini pertama dan bisa ditambahkan angiotensin inhibitor dan/atau Ca antagonis. Obat golongan beta bloker umumnya tidak dianjurkan karena pada sebagian kasus tidak dapat mengatasi efek peningkatan kekakuan arteri (Strokes 2009).

F. Kerangka Pikir

Penelitian ini mengkaji tentang potensi interaksi obat antihipertensi pada pasien geriatri penderita hipertensi di Instalasi Rawat Inap RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong tahun 2021. Obat – obat yang tercatat dalam Rekam Medis pada pasien hipertensi merupakan variabel pengamatan interaksi obat. Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Kerangka Pikir Penelitian

G. Keterangan Empiris

Berdasarkan landasan teori tersebut maka dapat digambarkan keterangan empiris dari penelitian ini adalah :

1. Jenis obat antihipertensi yang menimbulkan potensi interaksi mayor yaitu amlodipine dan simvastatin, potensi interaksi moderat yaitu candesartan dan novalgin, dan potensi interaksi minor yaitu amlodipine dan metamizole.
2. Jenis penyakit penyerta yang menimbulkan potensi terjadinya interaksi obat pada pasien geriatri penderita hipertensi yaitu penyakit gagal ginjal dan tumor.
3. Terjadi potensi interaksi berdasarkan level keparahan yaitu mayor, moderate dan minor. Dimana total kejadian untuk interaksi mayor sebanyak 3, moderat 27 dan minor 17.