

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama (persisten) dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal yang menyebabkan gagal ginjal, jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan stroke) (Infodatin Kemenkes RI 2013).

Hipertensi adalah kondisi tingginya tekanan darah pada dinding pembuluh darah arteri ketika dipompa oleh jantung. Darah dibawa dari jantung menuju ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Setiap kali jantung berdetak, jantung akan memompa darah sehingga memunculkan tekanan terhadap setiap pembuluh darah (*World Health Organization* 2013).

2. Etiologi

Hipertensi terbagi menjadi hipertensi primer (essensial) dan hipertensi tersier. Hipertensi primer terjadi karena keturunan, hal ini menunjukkan faktor genetik berperan didalamnya. Pada hipertensi sekunder, disfungsi renal akibat penyakit gagal ginjal kronik merupakan penyebab yang paling sering selain penyakit-penyakit komorbid dan penggunaan obat yang dapat meningkatkan tekanan darah (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006). Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi beserta obat yang dapat digunakan berdasarkan Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi

No	Penyakit	Obat
1	Gagal ginjal kronik	Kortikosteroid, ACTH
2	Hiperaldosteronisme primer	Estrogen (pil KB) kadar estrogen tinggi
3	Penyakit renovaskuler	NSAID, COX-2 inhibitor
4	Sindrom Cushing	Fenilpronolamin dan analog
5	Pheochromocytoma	Cyclosporin dan tacrolimus
6	Koarktasi aorta	Eritropoetin
7	Penyakit tiroid atau paratiroid	Sibutramin
		Antidepresan (terutama venlafaxine)

Sumber: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006

Hipertensi dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) dan dapat disebabkan karena etiologi yang tidak spesifik (hipertensi primer atau esensial). Kurang dari 10% hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit gagal ginjal kronis (CKD) atau renovaskular (Wells 2015). Renovaskular merupakan penyakit pada parenkim ginjal seperti glomerulonephritis akut dan menahun (Tambyong 2000).

Pada hipertensi sistolik terisolasi, tekanan sistolik mencapai 140 mmHg atau lebih, tetapi tekanan diastolik kurang dari 90 mmHg atau tekanan diastolik dalam kisaran normal. Hipertensi ini sering ditemukan pada pasien usia lanjut. Sejalan dengan bertambahnya usia, hampir setiap orang mengalami kenaikan tekanan darah sampai usia 80 tahun dan tekanan diastolik terus meningkat sampai usia 55-60 tahun, kemudian berkurang secara perlahan atau menurun drastis (Gray *et al.* 2005).

Kondisi lain yang mempengaruhi hipertensi sekunder adalah Cushing syndrome disebabkan peningkatan sekresi glukokortikoid akibat adanya penyakit adrenal atau disfungsi hipofisis. Koarktasio aorta merupakan keadaan terjadinya konstriksi aorta pada tingkat ductus arteriosus, dengan peningkatan tekanan darah di atas konstriksi dan penurunan tekanan darah dibawah konstriksi. Feokromositoma adalah tumor medulla adrenal yang mengakibatkan peningkatan sekresi katekolamin adrenal. Aldosteronisme primer merupakan peningkatan sekresi aldosteron akibat adanya tumor adrenal (Tambyong 2000).

3. Patofisiologi

3.1 Curah Jantung dan Tahanan Perifer. Keseimbangan curah jantung dan tahanan perifer sangat berpengaruh terhadap kenormalan tekanan darah. Pada sebagian besar kasus hipertensi esensial curah jantung biasanya normal tetapi tahanan perifernya meningkat. Tekanan darah ditentukan oleh konsentrasi sel otot halus yang terdapat pada arteriol kecil. Peningkatan konsentrasi sel otot halus akan berpengaruh pada peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler. Peningkatan konsentrasi otot halus ini semakin lama akan mengakibatkan penebalan pembuluh darah arteriol yang mungkin dimediasi oleh angiotensin yang menjadi awal meningkatnya tahanan perifer yang *irreversible* (Gray *et al.* 2005).

3.2 Sistem Renin Angiotensin Aldosteron. RAAS merupakan sistem endogen yang kompleks yang terlibat dalam regulasi komponen di dalam tekanan darah arteri, dimana aktivasi paling utama dipengaruhi oleh organ ginjal yang berfungsi sebagai sistem ekskresi dan regulasi cairan yang ada di dalam tubuh. RAAS berperan dalam pengaturan keseimbangan cairan elektrolit baik secara intraselular maupun ekstraselular, seperti Na, K, dan cairan tubuh lainnya. Oleh karena itu, sistem ini secara signifikan mempengaruhi aktivitas pembuluh darah dan sistem saraf simpatik serta dapat mempengaruhi kontributor pengaturan homeostasis di dalam tekanan darah (Gray *et al.* 2005).

Renin adalah enzim yang disimpan dalam sel juxtaglomerular, yang terletak di arteriol aferen ginjal. Sekresi renin dimodulasi oleh beberapa faktor: faktor intrarenal (misalnya, tekanan ginjal perfusi, katekolamin, angiotensin II), dan faktor ekstrarenal (misalnya, natrium, klorida, dan kalium). Renin disekresikan ketika terjadi penurunan natrium, klorida, tekanan arteri dan aliran darah ginjal. Katekolamin meningkatkan pelepasan renin dengan merangsang saraf simpatis pada arteriol aferen kemudian akan mengaktifkan sel juxtaglomerular. Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian dikonversi menjadi angiotensin II oleh angiotensin-converting enzyme (ACE). Setelah mengikat pada reseptor tertentu (diklasifikasikan sebagai sub tipe AT1 atau AT2), angiotensin II memberikan efek biologis di beberapa jaringan. Reseptor AT1 terletak di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal. Reseptor ini penting untuk kardiovaskular dan fungsi ginjal. Reseptor AT2 terletak di jaringan medulaadrenal, uterus, dan otak. Stimulasi reseptor AT2 tidak mempengaruhi regulasi tekanan darah (Gray *et al.* 2005).

Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi langsung, stimulasi pengeluaran katekolamin dari medula adrenal, dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosteron dari korteks adrenal. Hal ini menyebabkan meningkatnya reabsorpsi natrium dan air yang akibatnya terjadi peningkatan volume plasma, resistensi perifer total, dan akhirnya tekanan darah menjadi tinggi (Gray *et al.* 2005). Selain menstimulasi sekresi

aldosterone, Angiotensin II juga meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH). ADH diproduksi di hipotalamus dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolaritas dan volume urin. Peningkatan ADH menyebabkan penurunan sekresi urin, sehingga urin menjadi pekat dan memiliki osmolaritas tinggi. Hal ini mengakibatkan penarikan cairan intraseluler ke ekstraseluler sehingga volume dan tekanan darah meningkat (Dipiro *et al.* 2014).

3.3 Disfungsi Endotelium. Endotelium pembuluh darah dan otot polos memiliki peran penting dalam mengatur regulasi tekanan darah yang dimediasi melalui zat vasoaktif yang disintesis oleh sel endotel. Kekurangan zat vasodilatasi (Prostasiklin dan Bradikinin) atau kelebihan zat vasokonstriksi (Angiotensin II dan Endothelin I) dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi esensial, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskular lainnya (Dipiro *et al.* 2014). Oksida nitrat merupakan vasodilator yang diproduksi di endothelium, berfungsi melemaskan sel epitel pembuluh darah. Pasien hipertensi memiliki kekurangan oksida nitrat, yang mengakibatkan vasodilatasi yang tidak memadai (Gray *et al.* 2005).

4. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi yang digunakan di Indonesia ditunjukkan pada tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Klasifikasi hipertensi menurut Joint National Committee VIII dan hasil konsensus Perhimpunan Hipertensi Indonesia

Kategori	Sistol (mmHg)	Diastol (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Prehipertensi	120-139	80-89
Normal Tinggi	130-139	85-89
Hipertensi Derajat I	140-159	90-99
Hipertensi Derajat II	160-179	100-109
Hipertensi Derajat III	≥ 180	≥ 110
Hipertensi Sistol Terisolasi	≥ 140	< 90

Sumber: JNC VIII dan PERKI 2015

Klasifikasi hipertensi pada pasien geriatri ditunjukkan pada tabel 3 diklasifikasikan dalam 3 kategori yaitu hipertensi sistolik terisolasi, hipertensi diastolik, dan hipertensi sistolik diastolik.

Tabel 3. Tipe hipertensi pada usia lanjut

Tipe Hipertensi	Tekanan Darah	Prevalensi	Tingkat Indikasi
Hipertensi Sistolik Terisolasi	Sistolik > 140 mmHg Diastolik < 90 mmHg	6-12% > 60 tahun Wanita > Pria	Insidensi meningkat dengan bertambahnya usia
Hipertensi Diastolik	Sistolik < 140 mmHg Diastolik > 90 mmHg	12-14% > 60 tahun Pria > Wanita	Insidensi menurun dengan bertambahnya usia
Hipertensi Sistolik Diastolik	Sistolik > 140 mmHg Diastolik > 90 mmHg	6-8% > 60 tahun Wanita > Pria	Insidensi meningkat dengan bertambahnya usia

Sumber: Buku Ajar Boedhi-Darmojo GERIATRI (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut) 2013

5. Faktor Resiko

Faktor resiko hipertensi dibedakan menjadi 2 kelompok (*World Health Organization* 2013), yaitu:

5.1 Faktor risiko yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang melekat pada penderita hipertensi dan tidak dapat diubah, antara lain: umur, jenis kelamin, dan genetik.

5.2 Faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang diakibatkan perilaku tidak sehat dari penderita hipertensi antara lain merokok, diet rendah serat, konsumsi garam berlebih, kurang aktifitas fisik, berat badan berlebih/kegemukan, konsumsi alkohol, dyslipidemia dan stress.

6. Gejala Klinis

Individu yang menderita hipertensi kadang tidak menampilkan gejala sampai bertahun-tahun. Gejala bila ada menunjukkan adanya kerusakan vaskuler, dengan manifestasi yang khas sesuai sistem organ yang divaskularisasi oleh pembuluh darah bersangkutan. Perubahan patologis pada ginjal dapat bermanifestasi sebagai nokturia (peningkatan urinasi pada malam hari) dan azetoma [peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin]. Keterlibatan pembuluh darah otak dapat menimbulkan stroke atau serangan iskemik transien yang bermanifestasi sebagai paralisis sementara pada satu sisi (hemiplegia) atau gangguan tajam penglihatan (Wijayakusuma 2000).

Pada pemeriksaan fisik, tidak dijumpai kelainan apapun selain tekanan darah yang tinggi, tetapi dapat pula ditemukan perubahan pada retina, seperti perdarahan, eksudat, penyempitan pembuluh darah, dan pada kasus berat dapat ditemukan edema pupil (edema pada diskus optikus). Gejala-gejala penyakit yang biasa terjadi baik pada penderita hipertensi maupun pada seseorang dengan

tekanan darah yang normal hipertensi yaitu sakit kepala, gelisah, jantung berdebar, perdarahan hidung, sulit tidur, sesak nafas, cepat marah, telinga berdenging, tekuk terasa berat, berdebar dan sering kencing di malam hari. Gejala akibat komplikasi hipertensi yang pernah dijumpai meliputi gangguan penglihatan, saraf, jantung, fungsi ginjal dan gangguan serebral (otak) yang mengakibatkan kejang dan pendarahan pembuluh darah otak yang mengakibatkan kelumpuhan dan gangguan kesadaran hingga koma (Cahyono 2008).

7. Diagnosa

Hipertensi sering dikenal dengan istilah *silent killer* karena pasien dengan hipertensi primer biasanya tanpa gejala. Meningkatnya tekanan darah dalam pemeriksaan merupakan tanda pemeriksaan fisik yang dapat dijumpai pada pasien hipertensi. Diagnosis hipertensi tidak dapat ditegakkan berdasarkan satu kali pengukuran tekanan darah. Diagnosis hipertensi dapat dilakukan jika dalam minimal dua kali pengukuran tekanan darah yang dilakukan selama dua atau lebih pertemuan klinis memberikan nilai rata-rata tekanan darah. Nilai rata-rata tekanan darah kemudian digunakan untuk menetapkan diagnosis dan untuk mengklasifikasikan kategori hipertensi (Dipiro *et al.* 2014).

Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan antara lain pemeriksaan nitrogen urea darah (BUN), serum kreatinin, nilai lipid puasa, glukosa darah puasa, serum kalium, dan pemeriksaan urinalisis. Dapat juga dilakukan tes diagnostik lainnya seperti *12-lead elektrokardiogram* (untuk mendeteksi LVH) dan protein C- reaktif (konsentrasi tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular) (Dipiro *et al.* 2014).

8. Manifestasi Klinis

Secara umum pasien hipertensi tidak memunculkan manifestasi klinis yang khas. Pasien hipertensi akan terlihat sehat atau beberapa diantaranya sudah memiliki faktor risiko tambahan tetapi kebanyakan asimtomatik (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006) faktor resiko tambahan (Dipiro *et al.* 2014) tersebut adalah sebagai berikut:

- a. Riwayat infark miokard, gagal jantung dan jantung koroner.
- b. Usia ≥ 55 tahun untuk pria dan ≥ 65 tahun untuk wanita.

- c. Diabetes melitus.
- d. Dislipidemia karena peningkatan LDL, kolesterol total atau trigliserida dan rendahnya kadar HDL.
- e. Mikroalbuminuria.
- f. Memiliki riwayat keluarga dengan penyakit jantung prematur.
- g. Obesitas dimana indeks massa tubuh $\geq 30 \text{ kg/m}^3$.
- h. Tingginya aktivitas fisik.
- i. Penggunaan tembakau atau rokok.

Pasien dengan hipertensi primer biasanya tidak menunjukkan gejala khusus namun pada pasien hipertensi sekunder pasien mungkin akan mengalami beberapa kejadian seperti sakit kepala, berkeringat, takikardi dan palpitasi (Wall 2015).

9. Komplikasi Hipertensi

Hipertensi yang terjadi dalam jangka waktu yang lama dapat merusak endotel arteri dan mempercepat proses arterosklerosis. Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita hipertensi adalah rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi juga menjadi faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke dan *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (infark miokard dan angina), gagal ginjal, demensia dan arterial fibrilasi. Pasien dengan hipertensi memiliki peningkatan resiko untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung (Dosh 2001).

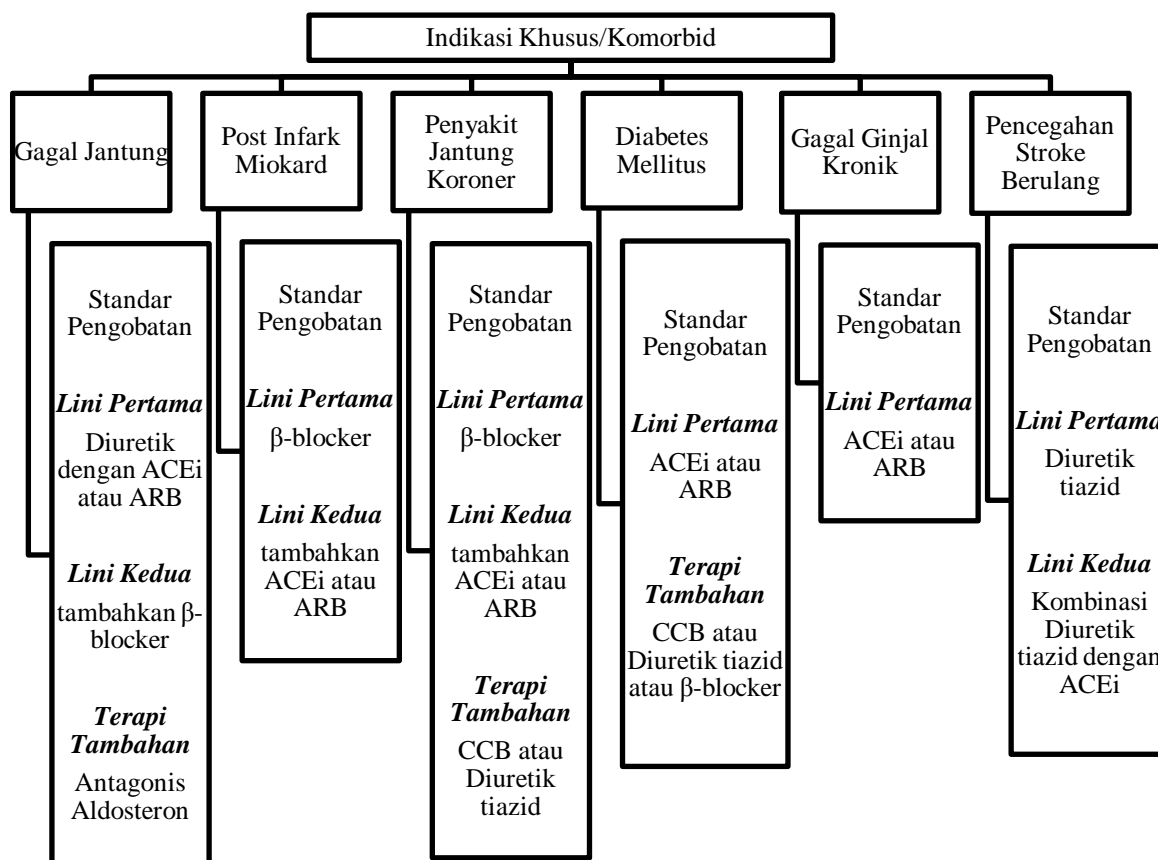
10. Terapi

10.1. Tujuan Terapi. Tujuan terapi hipertensi adalah menurunkan nilai mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi. Mortalitas dan morbiditas ini berhubungan dengan kerusakan organ target (misalkan kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, gagal jantung, penyakit ginjal) (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006). Target terapi hipertensi berdasarkan JNC 8 adalah sebagai berikut:

- a. Populasi umum usia ≥ 60 tahun: menurunkan tekanan darah sistolik menjadi $<150 \text{ mmHg}$ dan diastolik menjadi $<90 \text{ mmHg}$.

- b. Populasi umum berumur <60 tahun, terapi dimulai ketika tekanan darah diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target penurunan tekanan darahnya adalah <90 mmHg.
- c. Populasi umum usia <60 tahun, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi <140 mmHg.
- d. Populasi usia ≥ 18 tahun menderita penyakit ginjal kronik, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg.
- e. Populasi usia 18 tahun yang menderita diabetes, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg atau diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg (James 2014)

Obat anti hipertensi untuk indikasi khusus didasarkan pada manfaat dari *outcome studies* atau pedoman klinis yang ada dan dimanajemen secara paralel sesuai dengan tekanan darahnya. Pemilihan obat adalah memilih obat yang sesuai dengan yang dibutuhkan pasien, disesuaikan dengan jumlah kunjungan pasien, pola penyakitnya, formularium serta buku standar diagnosis dan terapi (Kusumadewi 2011). WHO mendefinisikan pemilihan obat atas dasar pengobatan rasional apabila pasien menerima obat sesuai dengan kebutuhan klinis, dosis, dan rentang waktu dengan harga terendah (WHO 2002). Pemilihan obat atau kombinasi yang cocok bergantung pada keparahan penyakit dan respon pasien terhadap obat-obat anti hipertensi (IONI 2008). Pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan penyakit lain yang menyertai didasarkan pada algoritma terapi hipertensi dengan indikasi khusus atau komorbid berdasarkan Dipiro 2014 dapat dilihat pada gambar 2 sebagai berikut:



Gambar 1. Alogaritma terapi hipertensi indikasi khusus (Dipiro *et al.* 2014)

Obat anti hipertensi terdiri dari beberapa jenis, sehingga memerlukan strategi terapi untuk memilih obat sebagai terapi awal, termasuk mengkombinasikan beberapa obat anti hipertensi. Asessmen awal meliputi identifikasi faktor risiko, komorbid, dan adanya kerusakan organ target sebelum menentukan obat antihipertensi yang sesuai. Perubahan gaya hidup dapat memotensiasi kerja obat antihipertensi khususnya penurunan berat badan dan asupan garam. Strategi pengobatan hipertensi dilakukan dengan 3 tahapan yaitu mengoptimalkan terapi lini pertama dan penambahan terapi sebelum terapi lini pertama mencapai dosis maksimal serta menggunakan kombinasi obat. (Dipiro *et al.* 2014). Terapi lini pertama digunakan adalah agen antihipertensi secara tunggal pilihan pertama adalah golongan tiazid dan tambahan terapi yang dapat digunakan adalah ACEI, ARB, atau CCB. Dosis terapi yang digunakan harus sesuai dengan

pasien sehingga tercapai pengobatan yang diharapkan. Apabila tekanan darah target tidak tercapai pada terapi lini pertama maka digunakan terapi lini kedua. Hindari kombinasi antara ACEI dengan ARB. Jika target tekanan darah masih belum tercapai maka naikan dosis kombinasi obat yang digunakan. Namun apabila tekanan darah belum juga mencapai target maka tambahkan golongan obat lain pada terapi yang dilakukan seperti golongan β -blocker dan konsultasikan pengobatan dengan dokter. Apabila tekanan darah telah mencapai target maka lanjutkan terapi yang sesuai dan lakukan monitoring (Dipiro *et al.* 2014).

10.2. Terapi Farmakologi. Terdapat 4 golongan obat yang menjadi lini pertama dalam terapi hipertensi golongan obat tersebut adalah Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB), Diuretik (Wells 2015).

10.2.1. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). ACE inhibitor merupakan pilihan obat lini pertama bekerja dengan memblokir konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE inhibitor adalah suatu vasokonstriktor poten dan stimulator sekresi aldosteron. ACE inhibitor juga menghambat degradasi dari bradikinin dan merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya, termasuk prostaglandin E₂ dan prostasiklin. Dosis awal penggunaan ACE inhibitor harus rendah dengan titrasi dosis lambat. ACE inhibitor menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi kalium serum, namun hiperkalemia dapat terjadi terutama pada pasien dengan CKD (Wells 2015). Terapi, dosis penggunaan dan frekuensi penggunaan obat golongan ACEI dapat dilihat pada tabel 4 berikut:

Tabel 4. Obat golongan Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (penggunaan/hari)
Benzepiril	10 – 40	1 atau 2
Captopril	25 – 150	2 atau 3
Enalapril	5 – 40	1 atau 2
Fosinopril	10 – 40	1
Lisinopril	10 – 40	1
Moexipril	7,5 – 30	1 atau 2
Peridopril	4 – 16	1
Quinapril	10 – 80	1 atau 2
Ramipril	2,5 – 10	1 atau 2
Trandolapril	1 – 4	1

Sumber: Dipiro *et al.* 2014

10.2.2. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). Angiotensin II yang dihasilkan oleh sistem renin angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymases. ACE inhibitor memblokir hanya jalur renin-angiotensin, sedangkan ARB memblokir reseptor angiotensin II sehingga angiotensin II tidak dapat berikatan dengan reseptornya (Wells 2015) yaitu reseptor AT1 yang berpengaruh pada regulasi tekanan darah (Suparsari 2006). Terapi, dosis penggunaan dan frekuensi penggunaan obat golongan ARB dapat dilihat pada tabel 5 berikut:

Tabel 5. Obat golongan Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (penggunaan/hari)
Azilsartan	40 – 80	1
Candesartan	8 – 32	1 atau 2
Eprosartan	600 – 800	2 atau 3
Irbesartan	150 – 300	1
Losartan	50 – 100	1 atau 2
Olmesartan	20 – 40	1
Telmisartan	20 – 80	1
Valsartan	80 – 320	1

Sumber: Dipro *et al.* 2014

10.2.3. Calcium Channel Blocker (CCB). Daftar obat Golongan CCB yang digunakan untuk pengobatan hipertensi beserta dosis dan frekuensi penggunaannya dapat dilihat pada tabel 6 berikut:

Tabel 6. Obat golongan Calcium Channel Blockers (CCB)

Golongan	Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (penggunaan/hari)
Dihidropiridin	Amlodipin	2,5-10	1
	Felodipin	5-20	1
	Isradipin	5-10	2
	Isradipin SR	5-20	1
	Nicardipin SR	60-120	2
	Nicardipin <i>long acting</i>	30-90	1
	Nisodipin	10-40	1
	Diltiazem SR	180-360	2
Non Dihidropiridin	Diltiazem SR	120 – 140	1
	Diltiazem ER	120 – 540	1 (pagi atau malam)
	Verapamil SR	180-480	1 atau 2
	Verapamil ER	180-420	1 (malam)
	Verapamil oral	100-400	1 (malam)

Sumber: Dipro *et al.* 2014

CCB menyebabkan relaksasi otot jantung dan mengurangi sensitivitas kanal kalsium, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Kanal

kalsium non dihidropiridin dapat menyebabkan aktivasi reflex simpatis, (kecuali amlodipine dan felodipin) mungkin memiliki efek *negative ionotropic*. Dihidropiridin menyebabkan peningkatan refleksi baroreseptor yang dimediasi denyut jantung karena adanya efek vasodilatasi perifer (Wells 2015).

a. Diuretik

Diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis yang mengakibatkan turunnya volume plasma dan turunnya *cardiac output*. Diuretik Tiazid adalah diuretik yang sering digunakan untuk sebagian besar pasien hipertensi (Wells 2015). Diuretik Tiazid bekerja pada segmen awal tubulus distal dengan menghambat reabsorpsi NaCl (Suparsari 2006) sehingga dapat menyebabkan penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan akibatnya akan menurunkan tekanan darah (Wells 2015). Penggunaan diuretik tiazid pada pasien dengan riwayat gout atau hiperglikemia memerlukan pemantauan (Dipiro *et al.* 2014) karena dapat menghambat ekskresi urat oleh ginjal sehingga meningkatkan kadar asam urat serta menghambat pelepasan insulin dari pankreas (Komala 2008).

Diuretik loop bekerja pada segmen *ansa henle ascendente* dengan menghambat reabsorpsi NaCl. Diuretik loop memiliki efek diuresis yang lebih kuat dari diuretik thiazide namun bukan yang ideal jika digunakan untuk pasien hipertensi kecuali untuk pasien hipertensi yang mengalami edema akibat CKD yang dialami pasien ketika nilai GFR kurang dari 30 mL/menit/1,732m² (Dipiro *et al.* 2014) selain digunakan untuk pasien yang memiliki nilai GFR rendah, diuretik loop digunakan juga untuk pasien yang mengalami kedaruratan hipertensi dan juga digunakan untuk menurunkan kadar serum kalium (Chandranata 2004). Penggunaan diuretik loop perlu diperhatikan karena penggunaan dengan dosis tinggi dapat menginduksi perubahan komposisi elektrolit dalam endolimfe dan menyebabkan ketulian (Suparsari 2006).

Diuretik hemat kalium merupakan diuretik yang penggunaannya sering dikombinasikan dengan diuretik lainnya yang akan membuang kalium (Wells 2015). Diuretik hemat kalium bekerja dengan menurunkan reabsorpsi Na⁺

dengan memblok kanal Na^+ sehingga potensial listrik epitel tubulus menurun akibatnya sekresi K^+ terhambat (Suparsari 2006).

Spironolakton dan Eplerenon merupakan diuretik yang bekerja dengan menurunkan reabsorpsi Na^+ dengan mekanisme *antagonis aldosterone* sehingga terjadi retensi Na^+ (Suparsari 2006). Eplerenon digunakan sebagai terapi tambahan pada disfungsi ventrikel kiri disertai kejadian gagal jantung setelah infark miokard. (Dipiro *et al.* 2014) Obat golongan diuretik dapat dilihat pada tabel 7 berikut:

Tabel 7. Obat golongan diuretik

Golongan	Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (penggunaan/hari)
Diuretik Tiazid	Klortalidon	12,5 - 25	1
	Hidroklortiazid	12,5 - 50	1
	Indapamide	1,25 - 2,5	1
	Metolazone	0,5 - 1	1
	Metolazone	2,5 - 10	1
	Triamterene	50 - 100	1 atau 2
	Triamterene/ Hidroklortiazid	37,5 - 75 / 25 - 50	1
Diuretik Loop	Bumetanid	0,5 - 4	2
	Furosemid	20 - 80	2
	Torsemid	5 - 10	1
Diuretik Hemat	Amilorid	5 - 10	1 atau 2
Kalium	Amilorid/ Hidroklortiazid	5 - 10 / 50 - 200	1
Antagonis	Spironolakton	12,5 - 25	1
Aldosteron	Eplerenon	25 - 50	1

Sumber: Dipiro *et al.* 2014

b. *Beta Blocker* (β -blocker)

Obat golongan β -blocker merupakan salah satu obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi, nyeri dada, dan detak jantung yang tidak teratur, dan membantu mencegah serangan jantung berikutnya. Penyekat beta bekerja dengan memblok efek adrenalin pada berbagai bagian tubuh. Obat golongan ini bekerja pada jantung dengan meringankan stress sehingga suplai darah dan oksigen pada jantung menjadi normal serta meringankan kerja jantung sehingga menurunkan tekanan darah (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006). Obat golongan beta blocker ditunjukkan pada tabel 8 sebagai berikut:

Tabel 8. Obat golongan β -blocker

Golongan	Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (penggunaan/hari)
Kardio Selektif	Atenolol	25 – 100	1
	Betaxolol	5 – 20	1
	Bisoprolol	2,5 – 10	1
	Metoprolol tartrat	100 – 400	2
	Metoprolol suksinat ER	50 – 200	1
Kardio Non Selektif	Nadolol	40 – 120	1
	Propanolol	160 – 480	2
	Propanolol long acting	80 – 320	1
	Timolol	10 – 40	1
Intrinsik Simpatomimetik	Acebutolol	200 – 800	2
	Carteolol	2,5 – 10	1
	Penbutolol	10 – 40	1
	Pindolol	10 – 60	2
Campuran α - dan β - blocker	Carvedilol	12,5 – 50	2
	Carvedilol fosfat	20 – 80	1
	Labetalol	200 – 800	2
Kardio Selektif & Vasodilator	Nebivolol	5 – 20	1

Sumber: Dipiro *et al.* 2014

10.3. Terapi Non Farmakologi. Penderita hipertensi perlu melakukan perubahan dalam gaya hidup untuk mengurangi perkembangan hipertensi. Beberapa modifikasi gaya hidup yang dapat dilakukan tersaji dalam tabel 9 sebagai berikut:

Tabel 9. Modifikasi gaya hidup untuk penderita hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Perkiraan Penurunan Tekanan Darah Sistolik (mmHg)
Penurunan berat badan	Menjaga berat badan normal (indeks massa tubuh 18,5-24,9 kg/m ²)	5-20 setiap penurunan 10kg BB
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	Mengonsumsi buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak serta mengurangi lemak jenuh dan lemak total	8 – 14
Mengurangi asupan garam	Mengurangi asupan garam, idealnya mengonsumsi \approx 65 mmol/hari (1,5g/hari natrium klorida)	2 – 8
Aktivitas fisik	Aerobik secara teratur (minimal 30 menit/hari setiap hari)	4 – 9
Mengatur asupan alkohol	Mengonsumsi untuk \leq 2 kali/hari pada pria dan \leq 1 kali/hari pada wanita	2 – 4

Sumber: Dipiro *et al.* 2014

B. Geriatri

Geriatri merupakan cabang disiplin ilmu kedokteran yang mempelajari aspek kesehatan dan kedokteran pada warga lanjut usia termasuk pelayanan kesehatan kepada lanjut usia dengan mengkaji semua aspek kesehatan berupa promosi, pencegahan, diagnosis, pengobatan, dan rehabilitasi. *World Health Organization* membagi terhadap populasi usia meliputi tiga tingkatan, yaitu lansia (*elderly*) dengan kisaran umum 60-74 tahun, tua (*old*) 75-90 tahun dan sangat tua (*very old*) dengan kisaran umur > 90 tahun. Lebih dari 60% pasien geriatri yang mengalami hipertensi menerima dua atau lebih obat untuk mencapai target tekanan darah sesuai dengan kondisi klinisnya (Jackson *et al.* 2009).

Pasien Geriatri adalah pasien lanjut usia ≥ 60 tahun dengan multi penyakit dan/atau gangguan akibat gangguan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu (Permenkes RI 2014). 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 dengan kegagalan seseorang untuk mempertahankan keseimbangan terhadap kondisi stres fisiologis. Kegagalan ini berkaitan dengan penurunan kemampuan untuk hidup serta peningkatan kepekaan secara individual sehingga diperlukan ketepatan dalam pengobatan untuk menekan angka kematian pada pasien geriatri (Effendi 2009).

Penuaan selalu menyebabkan berbagai perubahan fisiologis yang dapat merubah proses absorpsi, distribusi, ikatan protein, metabolisme, dan ekskresi obat sehingga terapi obat yang optimal pada usia lanjut sangat perlu memperhatikan perubahan-perubahan ini (Walker dan Edwards 2003). Tabel 13 menunjukkan potensi interaksi antar obat-obatan yang bukan merupakan antibiotik pada pasien geriatri.

Usia lanjut akan menyebabkan berbagai keadaan yang sering menjadi masalah dalam penentuan tekanan darah. Tetapi hipertensi pada usia lanjut dimana terjadi penurunan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler. Tabel 11 menunjukkan potensi timbulnya ketidaktepatan

pengobatan pada pasien geriatri akibat timbulnya interaksi antara obat dengan penyakit serta pada tabel 12 menunjukkan potensi timbulnya ketidaktepatan pengobatan yang harus diwaspadai pada pasien geriatri. Penatalaksanaan hipertensi pada usia lanjut perlu dikaji diagnosis untuk mendapatkan daftar masalah yang perlu ditangani dan dipertimbangkan (Martono dan Pranarka 2013).

Identifikasi potensi ketidaktepatan penggunaan obat khususnya dalam pengobatan hipertensi dapat dilakukan berdasarkan *Beers Criteria* oleh *American Geriatrics Society*. Berikut adalah hal-hal yang perlu diperhatikan dan rekomendasi penanganan pada pengobatan pasien geriatri berdasarkan *Beers Criteria* pada tabel 10, tabel 11, dan tabel 12:

Tabel 10. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drugs-Disease or Drug-Syndrome Interaction that may Exacerbate the Disease or Syndrome

Drugs or Syndrome	Drug (s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular					
Heart Failure	NSAIDs and COX-2 inhibitors, Nondihydropyridine CCBs (diltiazem, verapamil), avoid only for heart failure with reduced ejection fraction, Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone), Cilostazol, Dronedarone (severe or recently decompensated heart failure)	Potential to promote fluid retention and exacerbate heart failure	Avoid	NSAID : moderate CCBs : moderate Thiazolidinediones : high Cilostazole : low Dronedarone : high	Strong
Syncope	ACEI Peripheral alpha-1 blocker • Doxazosin • Prazosin • Terazosin Tertiary TCAs Chlorpromazine Thioridazine	Increase risk of orthostatic hypotension or bradycardia	Avoid	Peripheral alpha-1 blocker : High TCAs, ACEI, Antipsykotics : moderate	Weak, except ACEI TCAs (Strong)

Sumber: Beers Criteria 2015

Target penurunan darah usia lanjut adalah 140/90 mmHg kecuali pada keadaan DM dimana tekanan darah harus <130/80 mmHg (Martono dan Pranarka 2013). Usia lanjut sangat berkaitan dengan terjadinya hipertensi. Tipe hipertensi dapat terjadi pada usia lanjut adalah hipertensi sistolik terisolasi. Dari jenis tekanan darah yang meningkat, hipertensi bisa dibedakan dalam hipertensi

sistolik, hipertensi diastolik, dan hipertensi sistolik diastolik (Martono dan Pranarka 2013).

Tabel 11. Potentially Inappropriate Medication to be Use with Cauton in Older Adults

Drug (s)	Rationale	Recomendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiac events	Lack of evidence of benefit versus risk in adults aged ≥ 80	Use with caution in adults age ≥ 80	Low	Strong
Antipsycotics	May exacerbate or cause syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or hyponatremia;	Use with caution	Moderate	Strong
Diuretics				
Carbamazepine				
Carboplatin				
Cyclophosphamide				
Cisplatin				
Mirtazapine				
Oxcarbazepine				
SNRIs				
SSRIs				
TCAs				
Vincristine				

Sumber: Beers Criteria 2015

Tabel 12. Potentially Clinically Important Non-Anti-Infective Drug-Drug Interaction That Should be Avoid in Older Adults

Object Drugs and Class	Interaction Drug-Class	Risk Rationale	Recomendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
ACEIs	Amiloride or triamterene	Increase risk of Hyperkalemia	Avoid routine use; reserve patients with demonstrated hypokalemia while taking an ACEI	Moderate	Strong
Anticholinergic	Anticholinergic	Increase risk of Cognitive decline	Avoid, minimize number of anticholinergic drugs	Moderate	Strong
Antidepressants (TCAs & SSRIs)	≥ 2 other CNS-active drugs ^a	Increase risk of Falls	Avoid total of ≥ 3 CNS-active drugs ^a	Moderate	Strong
Antipsycotics	≥ 2 other CNS-active drugs ^a	Increase risk of Falls and fractures	Avoid total of ≥ 3 CNS-active drugs ^a	Moderate	Strong
Corticosteroids oral or parenteral	NSAIDs	Increase risk of peptic ulcer disease or GI bleeding	Avoid, if not possible provide with GI protection	High	Strong
Lithium	ACEIs	Increase risk of Lithium toxicity	Avoid, monitor Lithium concentrations	Moderate	Strong
Lithium	Loop Diuretics	Increase risk of Lithium toxicity	Avoid, monitor Lithium concentrations	Moderate	Strong
Opioid receptor agonist analgesics	≥ 2 other CNS-active drugs ^a	Increase risk of Falls	Avoid total of ≥ 3 CNS-active drugs ^a	High	Strong
Peripheral alpha-1 blockers	Loop Diuretics	Increase risk of Urinary incontinence in old women	Avoid in old women	Moderate	Strong

Sumber: Beers Criteria 2015

C. Interaksi Obat

1. Definisi

Interaksi obat merupakan penggunaan dua atau lebih obat pada waktu yang sama yang dapat memberikan efek tunggal atau saling berinteraksi. Interaksi yang terjadi dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat lainnya atau dapat menimbulkan efek yang lainnya. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi yang bersifat farmakokinetik dan farmakodinamik (Badan POM 2015).

2. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Potensi interaksi yang diklasifikasikan menurut Hansten dan Horn (2002) secara internasional diterima dan digunakan secara luas di seluruh dunia. Interaksi obat secara teratur diperbarui dan sistem klasifikasi ini memberikan ringkasan yang rinci dari hasil klinis, mekanisme aksi yang terjadi dan informasi tambahan. Menurut Tatro (2001) menilai interaksi obat melalui peringkat signifikan, onset, dan tingkat keparahan efek interaksi dan dokumentasinya.

2.1 Peringkat Signifikansi. Peringkat signifikansi interaksi bervariasi dari derajat 1 sampai 5. Dapat dilihat peringkat signifikansi pada tabel 13.

Tabel 13. Peringkat Signifikansi Interaksi Obat

Peringkat Signifikansi	Signifikansi	Dokumentasi
1	<i>Major</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
4	<i>Major/Moderate</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor Any</i> (<i>major, moderate, minor</i>)	<i>Possible</i> <i>Unlikely</i>

Sumber: Tatro 2009

2.2 Onset. Onset adalah mulai kerja efek dari interaksi suatu obat yang terbagi dalam dua kelompok yaitu *rapid* dan *delayed*. Onset rapid adalah efek akan terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah pemakaian obat yang berinteraksi, sehingga diperlukan tindakan segera. Onset delayed adalah efek yang terjadi sampai beberapa hari atau minggu setelah pemakaian obat (Tatro 2009).

2.3 Tingkat Keparahan Efek Interaksi. Berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi suatu obat terbagi dalam 3 kelompok yaitu *major*, *moderate*, dan *minor*. Tingkat keparahan *major* adalah efek yang terjadi secara potensial mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang bersifat menetap.

Moderate merupakan efek yang dapat menyebabkan perubahan status klinik dan perlu adanya penambahan suatu pengobatan. *Minor* adalah efek yang biasanya ringan tidak memerlukan suatu tambahan pengobatan (Tatro 2009).

2.4 Dokumentasi. Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut), *probable* (interaksi obat yang sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control, *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi), *unlikey* (interaksi obat yang kejadiannya diragukan) (Tatro 2009).

3. Mekanisme Interaksi Obat

3.1 Interaksi Farmakokinetik. Studi farmakokinetik suatu obat meliputi tahapan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat. Suatu obat dinyatakan berinteraksi secara farmakokinetik jika interaksi antara kedua obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Syamsudin 2011). Karena terjadi perubahan pada proses ADME maka interaksi ini akan mengurangi atau meningkatkan jumlah obat yang tersedia dalam tubuh untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya (BPOM 2015).

3.1.1. Absorpsi. Interaksi yang mempengaruhi absorpsi suatu obat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu perubahan pH lambung, pembentukan kompleks, perubahan motilitas gastrointestinal dan induksi atau inhibisi protein transfer. Absorpsi obat ditentukan oleh nilai pKa obat, kelarutannya dalam lemak, pH isi usus dan sejumlah parameter terkait formulasi obat sehingga penggunaan obat lain yang dapat merubah pH akan mempengaruhi proses absorpsi. Sebagian besar obat akan diabsorpsi di usus kecil sehingga obat yang mengubah laju pengosongan lambung akan mempengaruhi proses absorpsi obat. Propanteli menghambat pengosongan lambung sehingga mengurangi penyerapan parasetamol (Stockley 2008).

3.1.2. Distribusi. Penggunaan dua obat atau lebih secara bersamaan dapat mempengaruhi proses distribusi obat dalam tubuh. Dua obat yang berikatan tinggi pada protein atau albumin akan bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin dalam plasma sehingga akan terjadi penurunan pada ikatan protein

salah satu atau lebih obat. Akibatnya banyak obat bebas dalam plasma yang bersirkulasi dan dapat menyebabkan toksisitas. Obat yang tidak berikatan dengan plasma atau obat bebas dapat mempengaruhi respon farmakologik. Jika terdapat dua obat yang berikatan tinggi pada protein dan harus dipakai bersamaan perlu dilakukan penurunan dosis salah satu obat untuk menghindari terjadinya toksisitas (Stockley 2008).

3.1.3. Metabolisme dan Biotransformasi. Beberapa metabolisme obat terjadi dalam serum, ginjal, kulit dan usus, tetapi paling banyak dilakukan oleh enzim yang ditemukan dalam membrane retikulum endoplasma (Stockley 2008). Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme obat lain dengan menginduksi enzim pemetabolisme dihati. Metabolisme yang meningkat akan mempercepat proses eliminasi obat dan menurunkan konsentrasi obat dalam plasma. Sehingga perlu diketahui apakah obat yang digunakan adalah jenis obat aktif atau bukan, karena jika obat yang dikonsumsi adalah jenis obat tidak aktif maka obat akan aktif setelah dimetabolisme sehingga metabolit yang dihasilkan semakin banyak karena metabolisme meningkat (Anugerah 1996).

3.1.4. Eliminasi. Pada nilai pH tinggi (basa) 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. Dengan demikian perubahan pH dapat meningkatkan/mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh (Stockley 2008).

3.2 Interaksi Farmakodinamik. Interaksi obat farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang bekerja pada system reseptor, tempat kerja atau system fisiologis yang sama sehingga dapat menimbulkan efek yang aditif, sinergis atau antagonis tanpa mempengaruhi kadar obat dalam plasma (Setiawati 2007). Dalam interaksi farmakodinamik tidak ada perubahan kadar obat dalam darah, namun terjadi perubahan efek obat yang disebabkan karena pengaruhnya pada tempat kerja obat (Syamsudin 2011).

Efek adisi atau aditif terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan yang menghasilkan jumlah efek tersendiri berdasarkan dosis yang digunakan. Efek ini mungkin menguntungkan atau dapat juga merugikan, tergantung pada kondisi pasien. Efek sinergis terjadi ketika penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama digunakan bersamaan dan memiliki efek atau outcome yang lebih besar dari komponen salah satu obat. Efek antagonis merupakan interaksi yang terjadi dari penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah dari komponen masing masing (Syamsudin 2011).

4. Interaksi pada Obat Antihipertensi

Interaksi obat antihipertensi dengan obat lain merupakan kejadian interaksi obat yang dapat terjadi bila penggunaan bersama obat antihipertensi dengan dua macam obat atau lebih (Katzung 2007). Pemberian obat antihipertensi lebih dari satu dapat menimbulkan interaksi obat (Fitriani 2007). Interaksi obat merupakan *Drug Related Problem* (DRP) yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi outcome terapi pasien (Kurniawan 2009).

Untuk obat yang digunakan sebagai komponen dalam terapi kombinasi atau penggunaan obat yang dapat menyebabkan interaksi yang dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan obat perlu dilakukan pemeriksaan terlebih dahulu. Pemeriksaan dilakukan berdasarkan hasil studi non klinis seperti farmakokinetik, toksisitas dan farmakologinya, jika perlu studi klinis juga dilakukan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk melihat kemungkinan interaksi yang terjadi dan keuntungan pada terapi yang diberikan kepada pasien.

4.1 *Agiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI). Penggunaan awal obat penghambat ACE pada pasien yang sedang menggunakan diuretik diberikan dengan hati hati. Antihipertensi dapat terjadi pada pasien dengan penggunaan diuretik dosis tinggi, diet rendah garam, dialisis atau pasien dengan gagal ginjal. Fungsi ginjal sebaiknya selalu dipantau sebelum ataupun selama pemberian terapi, dan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal dosis diturunkan (Badan POM RI 2008)

Penggunaan bersama dengan diuretik dapat meningkatkan efek antihipertensi yang menyebabkan terjadinya hipotensi. Efek aditif ini mungkin diinginkan, namun dosis yang diberikan harus disesuaikan terlebih dahulu. Salah satu efek antihipertensi dari penghambat ACE adalah menstimulasi sintesis vasodilator prostaglandin. Obat-obat NSAIDs seperti aspirin dan salisilat menghambat sintesis vasodilator prostaglandin sehingga penggunaan bersama dengan penghambat ACE dapat mengurangi efek untuk menurunkan tekanan darah (Mozayani 2008).

4.2 Angiotensin II Receptor Blocker (ARB). Golongan obat penghambat ACE bekerja dengan menghambat angiotensin converting enzyme yaitu suatu enzim yang dapat menguraikan angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan senyawa vasokonstriktor. Sedangkan ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II. Kombinasi antara penghambat ACE dan ARB dapat memperkuat efek antihipertensi karena kedua golongan ini bekerja pada sistem RAAS (Syamsudin 2011).

Penggunaan bersama penghambat ACE dengan ARB dapat meningkatkan kadar litium sehingga perlu dilakukan pemantauan. Losartan adalah ARB yang menunjukkan interaksi yang signifikan dengan CYP3A4 meskipun losartan merupakan substrat dari CYP2C9. Obat lain yang bersifat menginduksi atau menghambat jalur ini dapat meningkatkan atau menurunkan efektivitas losartan sebagai obat yang bersifat antihipertensi. Meskipun berpotensi untuk menimbulkan namun belum banyak interaksi obat yang secara klinis ditemukan pada pasien yang menggunakan ARB (Syamsudin 2011).

4.3 Calcium Channel Blocker (CCB). Penggunaan bersama CCB dengan obat golongan antidepresan dapat meningkatkan kadar obat antidepresan, dan dapat meningkatkan efek antihipertensi jika diberikan bersamaan dengan obat yang bekerja dengan menghambat MAO (Monoamine oksidase). Sedangkan penggunaan bersama dengan diuretik dapat meningkatkan efek antihipertensi (Badan POM RI 2008).

4.4 Diuretik. Penggunaan bersama diuretik dengan obat yang memiliki sifat antihipertensi atau diuretik lain dapat memberikan efek aditif. Pada beberapa

pasien tertentu efek ini mungkin diinginkan namun perlu dilakukan penyesuaian dosis. Selain itu penggunaan bersama diuretik dengan diuretik hemat kalium bertujuan untuk menjaga kadar kalium dalam tubuh, sehingga diuretik hemat kalium biasanya digunakan sebagai alternatif untuk suplemen kalium (Mozayani 2008).

Pemberian bersamaan dengan NSAIDs dapat menurunkan kerja diuretik, melalui penghambatan sintesis prostaglandin di ginjal. Pemberian bersamaan juga meningkatkan risiko gagal ginjal akibat penurunan aliran darah ginjal, sehingga perlu dilakukan pemantauan terhadap fungsi ginjal pasien (Mozayani 2008).

Penggunaan bersamaan dengan allopurinol dapat meningkatkan risiko hipersensitif terutama pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Penggunaan bersama dengan agen antagonis kalsium seperti amlodipine dapat meningkatkan efek antihipertensi (Badan POM RI 2008).

Interaksi obat yang sering terjadi dan perlu diwaspadai adalah interaksi antara diuretik furosemide dengan obat vasodilator seperti penghambat ACE (captopril). Furosemid menyebabkan penurunan volume darah yang bersirkulasi karena efeknya untuk mengurangi cairan dalam tubuh. Oleh karena itu keseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh harus diperhatikan sebelum pemberian bersamaan dengan vasodilator. Penggunaan bersama furosemid dengan prednison dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar kalium yang cukup besar, sehingga perlu diberikan suplemen kalium (Mozayani 2008).

Interaksi antara obat antihipertensi ditunjukkan pada tabel 14 sebagai berikut:

Tabel 14. Interaksi obat antihipertensi dengan obat lain			
Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
Diuretik			
Tiazid	Digoksin	Hipokalemia	Digoksin menjadi lebih toksik
Loop	Obat-bat yang menurunkan kadar kalium	Hipokalemia	Lemah otot dan aritmia jantung
Hemat Kalium	ACEI, ARB, Siklosporin, garam kalium	Hipokalemia	Hiperkalemia yang serius menyebabkan <i>cardiac arrest</i>
Tiazid	Carbamazepin, chlorpropamid	Hipokalemia	Mual, muntah, letargi, bingung, dan kejang

Kelas Obat	Berinteraksi dengan	Mekanisme	Efek
Beta Blocker	Diltiazem, verapamil	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial
	Antidiabetik oral	Blokade reseptor beta-2	Gejala hipoglisemia tertutupi
	Dobutamin	Antagonis reseptor beta-1	Efek inotropik dari dobutamin dihambat
Verapamil, diltiazem	Adrenalin	A-vasokonstriksi oleh adrenalin	Hipertensi dan bradikardi
	Beta blocker	Efek negatif inotropik yang aditif	Bradikardia, depresi miokardial
	Digoksin	Menghambat ekskresi renal digoksin	Akumulasi digoksin, efek aritmogenik
ACEI atau ARB	Diuretik hemat kalium	Ekskresi kalium melalui ginjal berkurang	Hiperkalemia
	NSAID	Retensi Na dan H ₂ O	Efek antihipertensi berkurang
Klonidin	Beta blocker	Tidak diketahui	Fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan
	Antidepresan trisiklik	Antagonisme adrenoeseptor α -2 sentral	Efek antihipertensi berkurang dan fenomena <i>rebound</i> bila klonidin dihentikan

Sumber: PERKI 2015

D. Landasan Teori

Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat atau tenang. Peningkatan Peningkatan tekanan darah yang berlangsung persisten dan dapat menimbulkan kerusakan pada organ dalam tubuh antara lain gagal ginjal, penyakit jantung koroner dan stroke (Infodatin Kemenkes RI 2013). Hipertensi terbagi menjadi hipertensi primer (essensial) dan hipertensi tersier. Hipertensi primer terjadi karena keturunan, hal ini menunjukkan faktor genetik berperan didalamnya. Pada hipertensi sekunder, disfungsi renal akibat penyakit gagal ginjal kronik merupakan penyebab yang paling sering selain penyakit-penyakit komorbid dan penggunaan obat yang dapat meningkatkan tekanan darah (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006).

Hipertensi adalah suatu penyakit yang prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Sebanyak 90% usia dewasa dengan tekanan darah normal berkembang menjadi hipertensi tingkat satu. Hipertensi sistolik terisolasi sering

ditemukan pada pasien usia lanjut dimana tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≤ 90 mmHg. Tekanan darah sistolik dapat mengalami kenaikan sampai usia 80 tahun dan tekanan diastolik terus meningkat sampai usia 55-60 tahun, kemudian berkurang secara perlahan atau menurun drastis (Gray *et al.* 2005).

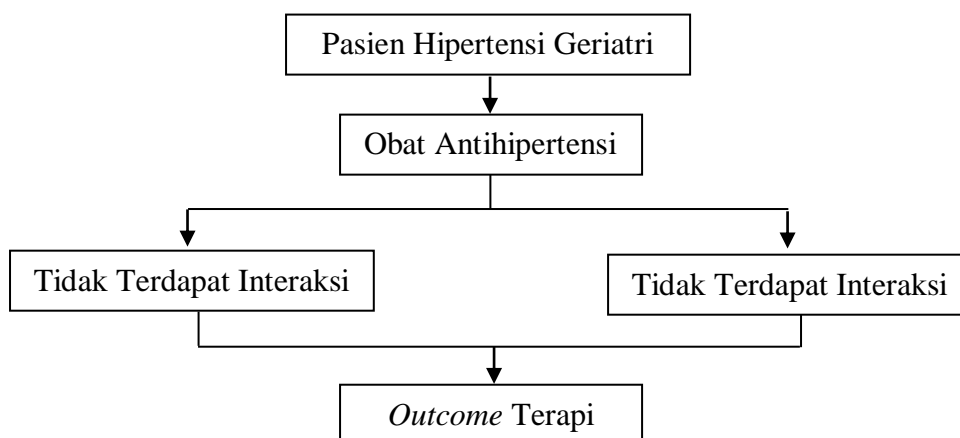
Geriatrici merupakan cabang disiplin ilmu kedokteran yang mempelajari aspek kesehatan dan kedokteran pada warga lanjut usia termasuk pelayanan kesehatan kepada lanjut usia dengan mengkaji semua aspek kesehatan berupa promosi, pencegahan, diagnosis, pengobatan, dan rehabilitasi. *World Health Organization* membagi terhadap populasi usia meliputi tiga tingkatan, yaitu lansia (*elderly*) dengan kisaran umum 60-74 tahun, tua (*old*) 75-90 tahun dan sangat tua (*very old*) dengan kisaran umur > 90 tahun. Lebih dari 60% pasien geriatrici yang mengalami hipertensi menerima dua atau lebih obat untuk mencapai target tekanan darah sesuai dengan kondisi klinisnya (Jackson *et al.* 2009). Seiring dengan bertambahnya usia terutama pada geriatrici menyebabkan berbagai perubahan fisiologis yang dapat merubah proses absorpsi, distribusi, ikatan protein, metabolisme, dan ekskresi obat sehingga terapi obat yang optimal pada usia lanjut sangat perlu memperhatikan perubahan-perubahan ini (Walker dan Edwards 2003).

Tekanan darah pada sebagian besar pasien hipertensi usia lanjut hanya 30% yang dapat dikontrol dengan monoterapi. Selebihnya diperlukan terapi kombinasi dua atau tiga antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah (Mazza *et al.*, 2011). Umumnya lebih dari 60% pasien geriatrici yang mengalami hipertensi menerima dua atau lebih obat untuk mencapai target tekanan darah yang sesuai dengan kondisi klinisnya (Jackson *et al.* 2009). Adanya perubahan fisiologis, farmakokinetika, farmakodinamika, serta kecenderungan komplikasi penyakit dan berkembangnya polifarmasi pada usia lanjut menyebabkan populasi ini rentan mengalami masalah terkait penggunaan obat yang dapat memperberat efek samping dan menurunkan efektifitas pengobatan (Fleg *et al.* 2011). Semakin banyak jumlah obat yang diterima pasien (polifarmasi) maka peningkatan resiko efek samping dan interaksi obat akan semakin tinggi (Prest 2003).

Interaksi obat merupakan efek suatu obat yang disebabkan bila dua obat atau lebih digunakan bersama menimbulkan interaksi dan dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan maupun penurunan efek yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi (Yasin *et al.* 2005). Interaksi yang terjadi dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat lainnya atau dapat menimbulkan efek yang lainnya. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi yang bersifat farmakokinetik dan farmakodinamik (Badan POM 2015).

E. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji mengenai interaksi pada penggunaan obat antihipertensi pasien geriatri dengan dan tanpa penyakit penyerta di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Dalam penelitian ini karakteristik pasien serta profil penggunaan obat yang tercatat dalam rekam medik pasien hipertensi geriatri merupakan variabel pengamatan. Kejadian interaksi obat merupakan parameter penelitian sehingga dapat ditentukan jenis interaksi yang ditimbulkan terhadap *outcome* terapi. Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti yang ditunjukkan pada gambar 2 sebagai berikut:



Gambar 2. Skema hubungan variabel pengamatan dengan parameter penelitian

F. Keterangan Empiris

Prevalensi penyakit hipertensi di Indonesia maupun di dunia memiliki angka kejadian yang cukup tinggi. Tujuan terapi hipertensi adalah menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Hipertensi umumnya disertai dengan penyakit lain atau komorbid sehingga obat yang digunakan pasien lebih dari satu jenis obat atau polifarmasi. Polifarmasi meningkatkan resiko terjadinya permasalahan terkait pengobatan (*Drug Related Problems*) salah satunya permasalahan timbulnya interaksi obat yang dapat membahayakan pasien. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai jenis interaksi obat yang terjadi. Keamanan penggunaan obat merupakan aspek penting yang perlu diperhatikan dalam pemberian terapi. Studi potensi interaksi obat dilakukan untuk mengetahui terapi yang diterima pasien aman dan dapat mencapai tujuan terapi yang diharapkan.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan obat antihipertensi pasien geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar Tahun 2018. Interaksi obat harus ditangani secara cepat dan tepat yang didasarkan pada interaksi obat potensial sehingga *therapeutic drug monitoring* dapat ditindakan secara tepat untuk mengurangi dampak klinis akibat interaksi obat..