

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi Hipertensi

Menurut *The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VI 1997), hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah diastolik >90 mmHg. Hipertensi adalah penyakit medis yang umum, terjadi pada sekitar sepertiga dari orang dewasa muda dan hampir dua pertiga orang di atas usia 60 tahun (JNC VII 2004).

2. Etiologi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Sebagian besar pasien belum diketahui patofisiologi hipertensinya apakah termasuk hipertensi primer atau sekunder. Hipertensi primer tidak dapat disembuhkan akan tetapi dapat dikontrol. Sedangkan sebagian kecil populasi pasien lain mengalami hipertensi sekunder yang memiliki dua faktor penyebab yaitu endogen dan eksogen (Dosh 2001).

Pada pasien hipertensi lebih dari 90% merupakan hipertensi primer. Beberapa mekanisme yang berkontribusi terjadinya hipertensi telah teridentifikasi namun belum ada teoripun yang menyatakan tentang patofisiologis hipertensi primer tersebut. Faktor genetik memegang peranan penting dalam patofisiologi hipertensi primer yang diperkuat dengan data apabila ditemukan gambaran bentuk disregulasi tekanan darah yang monogenik dan poligenik memiliki kecenderungan timbulnya hipertensi primer (Chobanian *et al* 2003).

Sedangkan pada pasien hipertensi sekunder kurang dari 10% dari total populasi hipertensi yang disebabkan oleh penyakit komorbid atau obat-obatan tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah. Pada berbagai kasus hipertensi, disfungsi renal karena penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskuler adalah penyebab hipertensi sekunder yang paling sering. Obat-obatan tersebut secara

langsung atau tidak langsung dapat menyebabkan atau memperberat hipertensi dengan menaikkan tekanan darah. Apabila penyebab hipertensi sekunder dapat teridentifikasi maka dengan menghentikan obat yang bersangkutan atau mengoreksi penyakit komorbid yang menyertai hipertensi adalah langkah awal dalam penanganan hipertensi sekunder (Oparil *et al* 2003). Berikut merupakan penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi yang dapat dilihat pada tabel 1 berikut :

Tabel 1. Penyebab Hipertensi yang Dapat Diidentifikasi

Penyakit	Obat
Penyakit ginjal kronis	Kortikosteroid, ACTH
Hiperaldosteronisme primer	Estrogen (biasanya pil KB dengan kadar estrogen tinggi)
Penyakit renovaskular	NSAID, COX-2 <i>inhibitor</i>
Sindroma <i>cushing</i>	Fenilpropanolamin dan analog
<i>Pheochromocytoma</i>	Cyclosporine dan tacrolimus
Penyempitan aorta	Eritropoetin
Penyakit tiroid atau paratiroid	Sibutramin
	Antidepresan (terutama venlafaxine)

Sumber : Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006

Kondisi lain yang mempengaruhi hipertensi sekunder adalah sindrom *cushing* disebabkan karena peningkatan ekskresi glukokortikoid akibat adanya penyakit adrenal atau disfungsi hipofisis. Penyempitan aorta merupakan kejadian dimana konstriksi aorta pada tingkat *ductus arteriosus* dengan peningkatan darah di bawah konstriksi. Ferokromositoma adalah tumor medula adrenal yang mengakibatkan peningkatan sekresi katekolamin adrenal. Aldosteronisme primer merupakan peningkatan sekresi aldosteron akibat adanya tumor adrenal (Tambyong 2000).

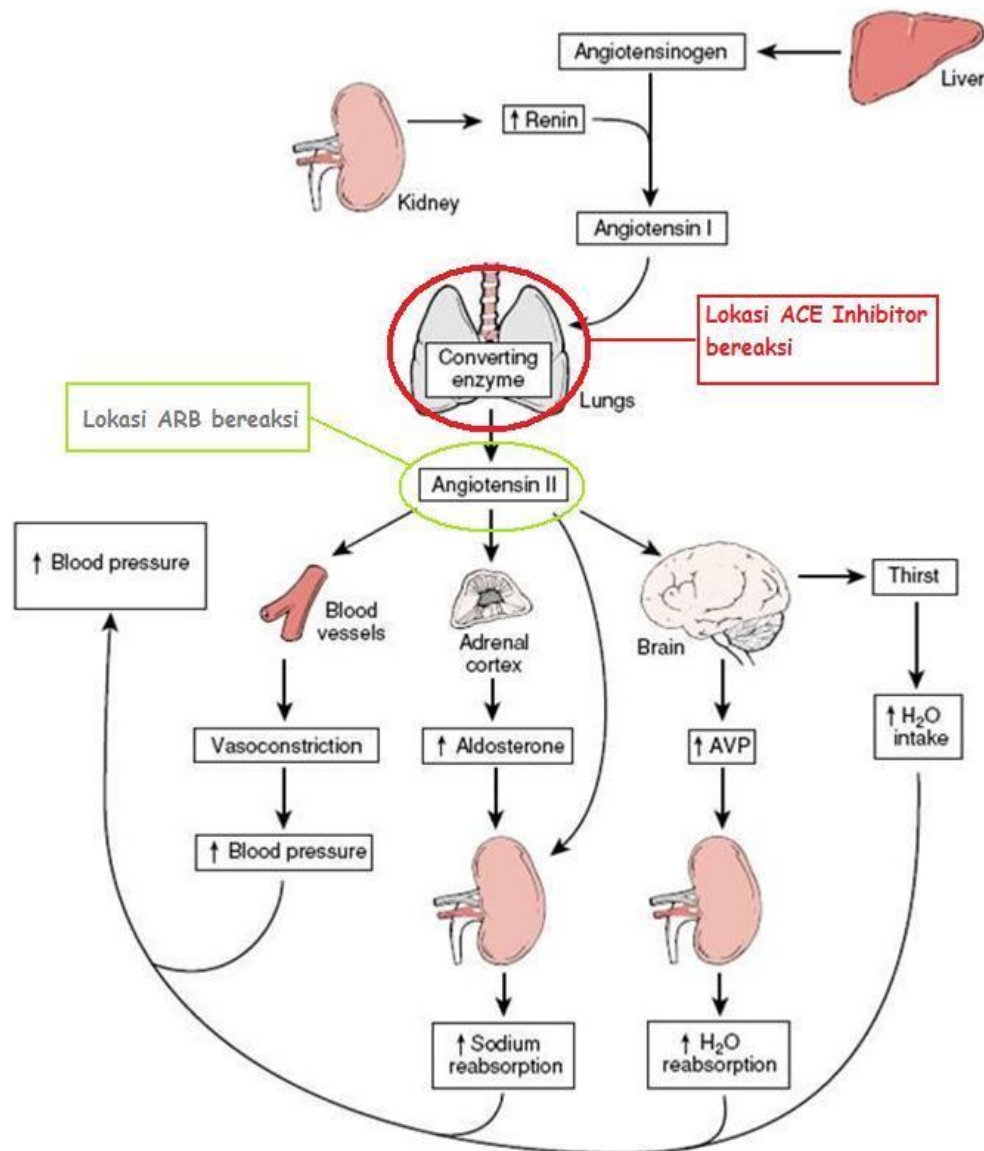
3. Prognosis

Faktor-faktor risiko penyakit hipertensi seperti usia, ras, jenis kelamin, kebiasaan mengonsumsi alkohol, hiperkolesterolemia, intoleransi glukosa dan berat badan mempengaruhi prognosis penderita hipertensi esensial atau primer pada lansia. Semakin muda seseorang terdiagnosis hipertensi pertama kali, maka semakin buruk perjalanan penyakitnya apabila tidak segera ditangani. Penatalaksanaan dan derajat hipertensi juga mempengaruhi prognosinya (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006).

4. Patofisiologi

Patofisiologi hipertensi belum diketahui secara jelas karena hipertensi merupakan penyakit heterogen yang penyebabnya diakibatkan oleh penyebab spesifik yaitu hipertensi sekunder dan mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya yaitu hipertensi primer atau essensial. Hipertensi primer dialami oleh pasien lebih dari 90% dari populasi hipertensi yang disebabkan oleh faktor genetik. Sedangkan pada hipertensi sekunder dialami oleh kurang dari 10% populasi pasien hipertensi karena pada banyak kasus hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovaskuler.

Curah jantung dan resistensi vaskular perifer merupakan faktor yang menentukan tekanan darah seseorang. Curah jantung adalah hasil kali antara frekuensi denyut jantung dengan isi sekuncup (stroke volume), sedangkan isi sekuncup ditentukan oleh aliran balik vena dan kekuatan kontraksi miokard. Resistensi perifer ditentukan oleh tonus otot polos pembuluh darah, elastisitas dinding pembuluh darah dan viskositas darah. Semua parameter di atas dipengaruhi beberapa faktor antara lain sistem saraf simpatis dan parasimpatis, *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) dan faktor lokal berupa bahan-bahan vasoaktif yang diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah (Ganiswara *et al* 2007).



Gambar 1. Sistem Renin Angiotensi Aldosteron (Dipiro 2008)

Sistem saraf simpatis bersifat presif yaitu cenderung meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan frekuensi denyut jantung, memperkuat kontraktilitas miokard, dan meningkatkan resistensi pembuluh darah. Sistem parasimpatis bersifat depresif, yaitu menurunkan tekanan darah karena menurunkan frekuensi denyut jantung. *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) juga bersifat presif berdasarkan efek vasokonstriksi angiotensin II dan perangsangan aldosteron yang menyebabkan retensi air dan natrium di ginjal sehingga meningkatkan volume darah (Ganiswara *et al* 2007).

4.1 Tekanan darah. Tekanan darah arteri adalah tekanan yang diukur pada dinding arteri dalam millimeter merkuri. Dua tekanan darah arteri yang biasanya diukur, tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). TDS diperoleh selama kontraksi jantung dan TDD diperoleh setelah kontraksi sewaktu bilik jantung diisi (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006).

Banyak faktor yang mengontrol tekanan darah berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi, faktor-faktor tersebut menurut (Vasan *et al* 2001) adalah :

- a. Meningkatnya aktifitas sistem saraf simpatik (tonus simpatis dan/atau variasi diurnal), mungkin berhubungan dengan meningkatnya respon terhadap stres psikososial dan lain-lain.
- b. Produksi berlebihan hormon yang menahan natrium dan vasokonstriktor.
- c. Asupan natrium (garam) berlebihan.
- d. Tidak cukupnya asupan kalium dan kalsium.
- e. Meningkatnya sekresi renin sehingga mengakibatkan meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosteron.
- f. Defisiensi vasodilator seperti prostasiklin, *Nitrik Oksida* (NO), dan peptide natriuretik.
- g. Perubahan dalam ekspresi sistem kallikrein-kinin yang mempengaruhi tonus vaskular dan penanganan garam oleh ginjal.
- h. Abnormalitas tahanan pembuluh darah, termasuk gangguan pada pembuluh darah kecil di ginjal.
- i. Diabetes mellitus.
- j. Resistensi insulin.
- k. Obesitas.
- l. Meningkatnya aktivitas *vascular growth factors*.
- m. Perubahan reseptor adrenergik yang mempengaruhi denyut jantung, karakteristik inotropik dari jantung, dan tonus vaskular.
- n. Berubahnya transpor ion dalam sel.

(Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006).

4.2 Klasifikasi Tekanan Darah. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII (2004) untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinik. Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) < 120 mmHg dan tekanan darah diastolik (TDD) < 80 mmHg. Klasifikasi tekanan darah menurut *The Sevent Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII 2004) dapat dilihat pada tabel 2 berikut :

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah menurut *The Sevent Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII 2004)

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	dan 80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi Stage 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi Stage 2	≥ 160	atau > 100

Sumber : JNC VII 2004

Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat pada klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat hipertensi dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat.

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinik yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi yang kemungkinan dapat menimbulkan atau telah terjadinya kelainan organ target. Biasanya ditandai oleh tekanan darah sistolik > 180 dan tekanan darah diastolik 120 mmHg yang dikategorikan sebagai hipertensi emergensi atau hipertensi urgensi (*American Diabetes Association* 2003). Pada hipertensi emergensi tekanan darah meningkat ekstrim disertai dengan kerusakan organ target akut yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus diturunkan segera (dalam hitungan menit sampai jam) untuk mencegah kerusakan organ target lebih lanjut. Contoh gangguan organ target akut : *encephalopathy*, pendarahan intrakranial, gagal ventrikel kiri akut disertai edema paru, *dissecting aortic aneurysm*, *angina pectoris* tidak stabil, dan eklampsia atau hipertensi berat selama kehamilan. Hipertensi urgensi adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target yang progresif. Tekanan darah

diturunkan dengan obat antihipertensi oral ke nilai tekanan darah pada tingkat 1 dalam waktu beberapa jam sampai dengan beberapa hari.

4.3. Komplikasi Hipertensi. Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor risiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (*infark miokard, angina*), gagal ginjal, dementia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor risiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan risiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung (Dosh 2001).

4.4. Diagnosis. Diagnosis hipertensi didasarkan pada pengukuran minimal dua kali pengukuran dari tekanan darah tetap yang menunjukkan peningkatan. Pengulangan pengukuran tekan darah dilakukan setelah dua menit. Istilah “*white coat*” adalah suatu peningkatan tekanan darah yang terbaca saat diukur oleh dokter atau tenaga kesehatan lain. Fenomena hipertensi “*white coat*” dapat dihilangkan dengan pada dua *setting* tempat yang berbeda yaitu dengan melakukan pengukuran yang dilakukan oleh dokter atau tenaga kesehatan lain dan pengukuran sendiri di rumah atau komunitas.

Dalam pengukuran tekanan darah harus diperhatikan cara pengukuran, alat ukur, saat pengukuran dan tempat pengukuran. Pemeriksaan pada ginjal perlu dilakukan untuk menilai keterlibatan organ tersebut pada hipertensi (Sidabutar dan Wiguno 1998). Anamnesis yang dilakukan meliputi hipertensi dan lama menderitanya, riwayat dan gejala penyakit-penyakit yang berkaitan seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan lainnya. Serta dilihat apakah terdapat gejala-gejala yang berkaitan dengan penyebab hipertensi, perubahan aktifitas atau kebiasaan (seperti merokok), konsumsi makanan, riwayat obat-obatan bebas, hasil dan efek samping terapi antihipertensi sebelumnya bila ada, dan faktor psikososial lingkungan (keluarga, pekerjaan, dan sebagainya) (Mansjoer *et al* 2000).

B. Terapi Hipertensi

1. Target Terapi Hipertensi

Tujuan terapi hipertensi adalah menurunkan nilai mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi. Mortalitas dan morbiditas ini berhubungan dengan kerusakan organ target, misalnya kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006). Target terapi hipertensi berdasarkan JNC VIII (2014) adalah sebagai berikut :

- a. Populasi umum usia ≥ 60 tahun untuk menurunkan tekanan darah sistolik menjadi <150 mmHg dan diastolik menjadi <90 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 sistolik ≥ 140 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi <140 mmHg.
- d. Populasi usia ≥ 18 tahun menderita penyakit gagal ginjal kronik, terapi dimulai ketika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 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 sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi <140 mmHg dan diastolik <90 mmHg (James 2014).

2. Terapi Non Farmakologi

Modifikasi gaya hidup yang terlihat pada penurunan tekanan darah adalah dengan mengurangi berat badan untuk individu yang obesitas atau gemuk, mengadopsi pola makan *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) yang kaya akan kalium dan kalsium, diet rendah natrium, aktifitas fisik, dan mengkonsumsi sedikit alkohol (Hyman *et al* 2001). Program diet yang rasional adalah yang dirancang untuk menurunkan berat badan secara perlahan-lahan pada

pasien yang obesitas disertai pembatasan pemasukan natrium dan alkohol. Maka dari itu diperlukan pemberian informasi kepada pasien agar pasien memahami rasionalitas intervensi diet. Modifikasi gaya hidup untuk penderita hipertensi menurut *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) dijelaskan pada tabel 3 sebagai berikut :

Tabel 3. Modifikasi Gaya Hidup Untuk Penderita Hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Perkiraan Penurunan Tekanan darah sistolik
Penurunan Berat Badan	Menjaga berat badan normal (Indeks massa tubuh 18,5-24,9 kg/m ²)	5-20 mmHg setiap penurunan 10 kg BB
DASH (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)	Mengonsumsi buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak dan mengurangi lemak jenuh dan lemak total	8-14 mmHg
Mengurangi Asupan Garam	Mengurangi asupan garam, idealnya mengonsumsi ≈ 65 mmol/hari (1,5 g/hari natrium, atau 3,8 g/hari natrium klorida)	2-8 mmHg
Aktivitas Fisik	Aerobic secara teratur (minimal 30 menit/hari, setiap hari dalam seminggu)	4-9 mmHg
Mengatur Asupan Alkohol	Mengonsumsi untuk ≤ 2 kali/ hari pada pria dan ≤ 1 kali/hari pada wanita	2-4 mmHg

Sumber : (Dipiro 2008)

Hal-hal berikut dapat diinformasikan kepada pasien agar pasien mengerti rasionalitas intervensi diet (Dosh 2001) :

- Hipertensi 2 – 3 kali lebih sering pada orang gemuk dibanding orang dengan berat badan ideal.
- Lebih dari 60 % pasien dengan hipertensi adalah gemuk (*overweight*).
- Penurunan berat badan hanya dengan 10 pound (4,5 kg) dapat menurunkan tekanan darah secara bermakna pada orang gemuk.
- Obesitas abdomen dikaitkan dengan sindroma metabolik yang juga prekursor dari hipertensi dan sindroma resisten insulin yang dapat berlanjut ke DM tipe 2, dislipidemia, dan selanjutnya ke penyakit kardiovaskular (Sacks *et al* 2001)
- Diet kaya dengan buah dan sayuran dan rendah lemak jenuh dapat menurunkan tekanan darah pada individu dengan hipertensi (Vollmer *et al* 2001).

- f. Walaupun ada pasien hipertensi yang tidak sensitif terhadap garam, kebanyakan pasien mengalami penurunan tekanan darah sistolik dengan pembatasan natrium (Whelton *et al* 2002).

Menurut JNC VII (2004) pola makan DASH yaitu diet yang kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak dengan kadar total lemak dan lemak jenuh yang kurang. Natrium yang direkomendasikan <2,4 g (100 mEq)/hari. Aktivitas fisik dapat menurunkan tekanan darah. Olah raga aerobik secara teratur paling tidak 30 menit/hari beberapa hari per minggu ideal bagi sebagian besar pasien. Studi menunjukkan apabila olah raga aerobik, seperti jogging, berenang, jalan kaki, dan menggunakan sepeda dapat menurunkan tekanan darah.

Keuntungan ini dapat terjadi walaupun tanpa disertai penurunan berat badan. Pasien harus konsultasi dengan dokter untuk mengetahui jenis olah raga mana yang terbaik terutama untuk pasien dengan kerusakan organ target. Merokok merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan penyakit kardiovaskular. Pasien hipertensi yang merokok harus dilakukan konseling berhubungan dengan faktor risiko yang dapat diakibatkan karena merokok.

3. Terapi Farmakologi

Terdapat 4 golongan obat yang menjadi lini pertama dalam terapi hipertensi golongan tersebut adalah *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor* (ACEi), *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blockers* (CCB), dan Diuretik (Wells 2015).

3.1 Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEi). ACE inhibitor merupakan pilihan obat lini pertama yang bekerja dengan cara 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). Berikut merupakan obat antihipertensi golongan *Angiotensin-Converting Enzyme*

inhibitor (ACEi), dosis, dan frekuensi penggunaannya dijelaskan pada tabel 4 yaitu :

Tabel 4. Obat Golongan *Angiotensin Converting Enzyme inhibitors* (ACEi), Dosis, dan Frekuensi Penggunaannya

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
Perindopril	4-16	1
Quinapril	10-80	1 atau 2
Ramipril	2,5-10	1 atau 2
Trandolapril	1-4	1

Sumber : Dipiro 2008

3.2 Angiotensin II Receptor Blocker (ARB). Angiotensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim : *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) yang melibatkan enzim ACE dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti *chymase* (Carter *et al* 2003). ACE *inhibitor* hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, dimana ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini, ACE *inhibitor* hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II yang sudah diketahui pada manusia yaitu vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblokir reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2). Jadi efek yang menguntungkan dari stimulasi AT2 (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB. Penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), dosis, dan frekuensi penggunaannya dijelaskan pada tabel 5 berikut yaitu :

Tabel 5. Obat Golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), Dosis dan Frekuensi Penggunaannya

Obat	Dosis Penggunaan (mg/hari)	Frekuensi (Penggunaan/hari)
Candesartan	8-32	1 atau 2
Eposartan	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 : Dipiroy 2008

3.3 Calcium Channel Blockers (CCB). Obat golongan antagonis kalsium atau CCB bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam otot polos melalui penghambatan kanal ion kalsium yang bergantung pada tegangan (tipe L) (Syamsudin 2011). Ada dua tipe *voltage gated calcium channel* : *high voltage channel* (tipe L) dan *low voltage channel* (tipe T). CCB yang ada hanya menghambat channel tipe L, yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer. Ada dua subkelas CCB, dihidropiridin dan nondihidropiridin. Keduanya sangat berbeda satu sama lain. Efektifitas antihipertensinya hampir sama, tetapi ada perbedaan pada efek farmakodinamik yang lain (*The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* 2003). Penggunaan obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blockers* (CCB) dengan dosis dan frekuensi penggunaannya dijelaskan pada tabel 6 berikut :

Tabel 6. Obat Golongan *Calcium Channel Blockers* (CCB), Dosis dan Frekuensi Penggunaannya

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	60-120	2
	Nicardipin <i>long acting</i>	30-90	1
	Nisodipin	10-40	1
Non-Dihidropiridin	Diltiazem SR	180-360	2
	Verapamil SR	180-480	1 atau 2
	Verapamil ER	180-420	1 (malam)
	Verapamil Oral	100-400	1 (malam)

Sumber : Dipiroy 2008

3.4 Diuretik. Obat-obatan antihipertensi golongan diuretik memiliki mekanisme kerja menurunkan tekanan darah dengan cara memicu pengeluaran

urin (diuresis) yang akan menimbulkan reduksi volume plasma darah dan kemudian menyebabkan curah jantung dan tekanan darah menurun (Sukandar *et al* 2008). Empat subkelas diuretik digunakan untuk mengobati hipertensi : thiazid, loop, agen penahan kalium, dan antagonis aldosteron. Penggolongan obat diuretik menurut Mycek (2001) adalah diuretik loop, diuretik hemat kalium, dan diuretik thiazid. Diuretik sangat efektif menurunkan tekanan darah bila dikombinasi dengan kebanyakan obat antihipertensif lain. Kebanyakan obat antihipertensi menimbulkan retensi natrium dan air, masalah ini diatasi dengan pemberian diuretik bersamaan.

Diuretik loop bekerja pada segmen angsa *henle asendens* dengan menghambat reabsorpsi NaCl. Diuretik loop memiliki efek diuresis yang lebih kuat dari diuretik thiazid 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/1.732 m² (Dipiro 2008). Selain digunakan untuk pasien yang memiliki nilai GFR rendah, diuretik 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 golongan thiazid sebagai obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi (Chobaniam *et al* 2003). Diuretik thiazid 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).

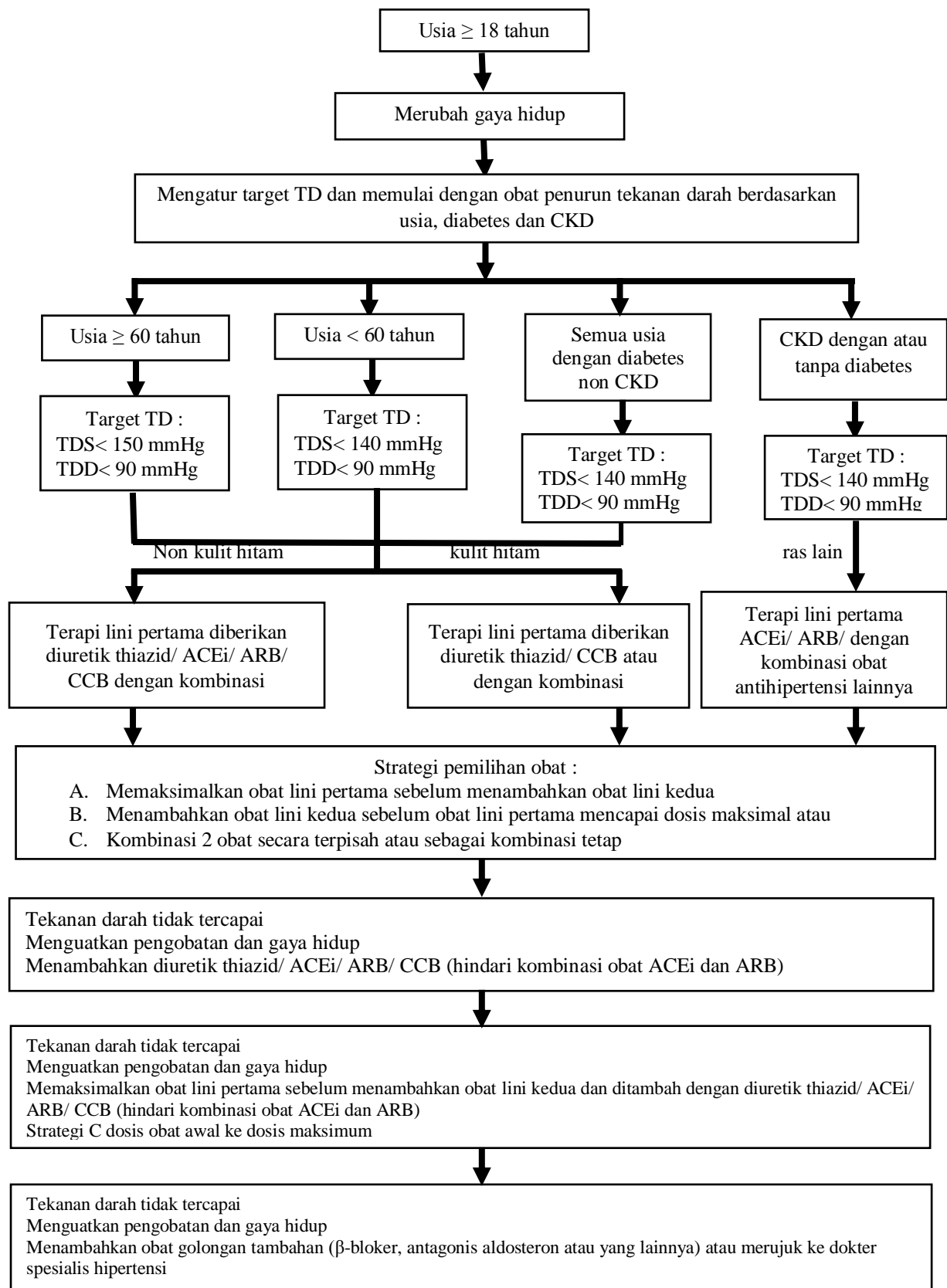
Penggunaan diuretik thiazid pada pasien dengan riwayat gout atau hiperglikemia memerlukan pemantauan (Dipiro 2008) karena dapat menghambat ekskresi urat oleh ginjal sehingga meningkatkan kadar asam urat serta menghambat pelepasan insulin dari pankreas (Komala 2008). Diuretik hemat kalium merupakan diuretik yang penggunaannya sering dikombinasikan dengan diuretik lainnya yang akan membuang kalium (Wells 2015). Diuretik penahan kalium adalah obat antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri tetapi

memberikan efek aditif bila dikombinasi dengan golongan thiazid atau loop Diuretik hemat kalium bekerja dengan menurunkan reabsorpsi Na^+ dengan memblok kanal Na^+ sehingga potensial listrik epitel tubulus menurun akibatnya sekresi K^+ terhambat (Suparsari 2006). Selanjutnya diuretik ini dapat menggantikan kalium dan magnesium yang hilang akibat pemakaian diuretik lain. Pada obat antihipertensi golongan diuretik, dosis, dan frekuensi penggunaannya dijelaskan pada tabel 7 sebagai berikut :

Tabel 7. Obat Golongan Diuretik, Dosis dan Frekuensi Penggunaannya

Golongan	Obat	Range Dosis (mg/hari)	Frekuensi (Penggunaan/hari)
Diuretik Thiazid	Klortalidon	12.5-25	1
	Hidroklortiazid	12.5-25	1
	Idapamide	12.5-25	1
	Metolazon	2.5-5	1
Diuretik Loop	Bumetanid	0.5-4	2
	Furosemid	20-80	2
	Torsemid	5-10	1
Diuretik Hemat Kalium	Amilorid	5-10	1 atau 2
	Triamterin	50-100	1 atau 2
Antagonis Aldosteron	Spironolacton	25-200	1 atau 2
Diuretik Osmotik	Mannitol	50-100	1

Sumber : Dipiro 2008



Gambar 2. Algoritma Terapi Hipertensi Menurut JNC VIII (2014)

C. Interaksi Penggunaan Obat

Interaksi obat didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih obat pada waktu yang bersamaan yang dapat memberikan efek masing-masing atau saling berinteraksi. Interaksi yang dapat terjadi dapat bersifat potensial 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).

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 menimbulkan efek farmakologinya (Badan POM 2015).

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. Propantelin misalnya, menghambat pengosongan lambung sehingga mengurangi laju penyerapan parasetamol (Stokley 2008).

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 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 farmakologi (Stokley 2008). Jika terdapat dua obat yang berikatan tinggi pada protein dan harus dipakai bersamaan perlu dilakukan penurunan dosis salah satu obat untuk menghindari terjadinya toksisitas.

1.3. Metabolisme dan Biotransformasi. Beberapa metabolisme obat terjadi dalam serum, ginjal, kulit, dan usus, tetapi banyak dilakukan oleh enzim yang ditemukan dalam membran retikulum endoplasma (Stokley 2008). Suatu obat dapat meningkatkan metabolisme obat lain dengan menginduksi enzim pemetabolisme di hati. 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 metabolisme sehingga metabolit yang dihasilkan semakin banyak karena metabolisme meningkat (Anugerah 1996).

1.4. Ekskresi. 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 atau mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh (Stokley 2008).

2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi obat farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologis yang sama sehingga dapat menimbulkan efek yang aditif, sinergis atau antagonis tanpa mempengaruhi kadar obat dalam plasma. 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) yaitu :

- a. 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.

- b. Efek antagonis merupakan interaksi yang terjadi dari penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah daripada komposisi masing-masing (Syamsudin 2011).

3. Interaksi Obat Antihipertensi

Untuk obat yang digunakan sebagai komponen dalam terapi kombinasi atau penggunaan obat yang dapat menyebabkan interaksi yang dapat mempengaruhi interaksi serta efikasi memerlukan pemeriksaan terlebih dahulu. Pemeriksaan dilakukan berdasarkan hasil studi non klinik seperti farmakokinetik, toksisitas dan farmakologinya. Dapat juga dilakukan studi klinik dengan tujuan melihat kemungkinan interaksi yang terjadi dan keuntungan pada terapi yang diberikan kepada pasien.

3.1 *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEi)*. Penggunaan awal obat *ACE inhibitor* pada pasien yang sedang menggunakan diuretik diberikan hati-hati. Fungsi ginjal harus selalu dipantau sebelum ataupun selama pemberian terapi, dan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal dosis diturunkan (BPOM 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 *ACE inhibitor* adalah menstimulasi sintesis vasodilator prostaglandin. Obat-obatan AINS seperti aspirin dan salisilat menghambat sintesis vasodilator prostaglandin sehingga penggunaan bersama dengan *ACE inhibitor* dapat mengurangi efek menurunkan tekanan darah (Mozayani 2008).

3.2 *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*. Mekanisme kerja dari golongan ini adalah mengurangi pembentukan angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron yang menyebabkan terjadinya ekskresi natrium dan air serta retensi kalium. Akibatnya terjadi penurunan tekanan darah akibat *ACE inhibitor* disertai dengan penurunan retensi perifer. Golongan obat ini juga bekerja melalui sistem renin. Hambatan inaktivasi bradikinin oleh

ACE *inhibitor* meningkatkan bradikinin dan prostaglandin vasodilator sehingga meningkatkan vasodilatasi akibat hambatan pembentukan angiotensin II (Syamsudin 2011). Sedangkan ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II. Kombinasi antara ACE *inhibitor* dan ARB dapat memperkuat efek antihipertensi karena kedua golongan ini bekerja pada sistem *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) (Syamsudin 2011).

Penggunaan bersama ACE *inhibitor* dengan ARB dapat meningkatkan kadar lithium sehingga perlu dilakukan pemantauan. Losartan adalah golongan 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 klinik ditemukan pada pasien yang menggunakan ARB (Syamsudin 2011).

3.3 Calcium Chanal Blockers (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 *Monoamine oksidase* (MAO). Sedangkan penggunaan bersama dengan diuretik dapat meningkatkan efek antihipertensi (BPOM RI 2008).

3.4 Diuretik. Diuretik terutama golongan thiazid, adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi (Chobaniam *et al* 2003). Diuretik thiazid bila berinteraksi dengan digoksin maka akan menyebabkan hipokalemia dan berefek digoksin menjadi lebih toksik. Diuretik penahan kalium adalah obat antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri tetapi memberikan efek aditif bila dikombinasikan dengan golongan diuretik thiazid atau loop. Selanjutnya diuretik ini dapat menggantikan kalium dan magnesium yang hilang akibat pemakaian diuretik lain. Antagonis aldosteron (spironolakton) dapat dianggap lebih poten dengan mula kerja yang lambat (sampai dengan 6 minggu untuk spironolakton). Dengan penggunaan secara kronik, diuretik thiazid, diuretik

penahan kalium, dan antagonis aldosteron jarang menyebabkan diuresis yang nyata.

Pemberian bersamaan dengan AINS dapat menurunkan kerja diuretik melalui penghambat 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).

Interaksi obat yang terjadi dan perlu diwaspadai adalah interaksi antara diuretik furosemid dengan obat vasodilator seperti *ACE inhibitor* (kaptopril). 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 prednisone dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar kalium yang cukup besar sehingga perlu diberikan suplemen kalium (Mozayani 2008).

D. Rumah Sakit

Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan bagi masyarakat dengan karakteristik tersendiri yang dipengaruhi oleh perkembangan ilmu pengetahuan kesehatan, kemajuan teknologi, dan kehidupan sosial ekonomi masyarakat yang harus tetap mampu meningkatkan pelayanan yang lebih bermutu dan terjangkau oleh masyarakat agar terwujud derajat kesehatan yang setinggi-tingginya (Permenkes 2014). Upaya kesehatan merupakan kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan dalam mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat, dan diselenggarakan dengan pendekatan pemeliharaan, peningkatan kesehatan (promotif), pencegahan penyakit (kuratif), dan pemulihan kesehatan (rehabilitatif), yang dilakukan secara menyeluruh, terpadu dan berkesinambungan.

Konsep kesatuan upaya kesehatan ini menjadi pedoman dan pegangan bagi semua fasilitas kesehatan di Indonesia termasuk di rumah sakit, fungsi utama rumah sakit itu sendiri adalah untuk menyelenggarakan upaya kesehatan yang bersifat penyembuhan dan pemulihan bagi pasien (Depkes RI 2004). Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 983/ MENKES/ SK/ 1992,

tugas rumah sakit umum adalah melaksanakan upaya kesehatan secara berdaya guna dan berhasil dengan mengutamakan upaya penyembuhan dan pemeliharaan yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu dengan upaya peningkatan serta pencegahan serta melaksanakan rujukan.

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kabupaten Karanganyar merupakan rumah sakit milik Pemerintah Daerah Kabupaten Karanganyar. Rumah sakit ini berawal dari sebuah Rumah Bersalin (RB) bernama RB “Kartini” yang didirikan pada tanggal 21 April 1960 oleh tokoh-tokoh masyarakat di Karanganyar yang pada waktu itu dipimpin oleh Bapak Narjo Adirejo selaku Bupati Kepala Daerah Tingkat II Kabupaten Karanganyar saat itu. Pada tahun 1995 RSUD dipindahkan di Jalan Yos Sudarso, Jengglong, Bejen, Karanganyar.

RSUD Kabupaten Karanganyar memenuhi persyaratan menjadi RSU kelas C berdasarkan analisis organisasi, fasilitas dan kemampuan, serta dikukuhkan dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 009-1/MENKES/1/1993, tentang Susunan Organisasi dan Tata Kerja RSU Karanganyar. Dalam rangka meningkatkan pelayanan di bidang kesehatan secara lebih akuntabel, transparan, efektif, dan efisien. Satuan Kerja Perangkat Daerah Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Karanganyar telah memenuhi persyaratan teknis, administratif dan substantif sesuai ketentuan yang berlaku dapat ditingkatkan dengan Pola Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum Daerah (PPK-BLUD), maka sejak tanggal 2 Maret 2009, Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Karanganyar ditetapkan sebagai Badan Layanan Umum Daerah (BLUD) dengan status BLUD penuh.

E. Rekam Medik

Setiap rumah sakit dipersyaratkan membuat rekam medik yang memadai dari setiap pasien, baik pasien rawat jalan maupun pasien rawat inap. Definisi rekam medik menurut surat keputusan Direktur Jenderal Pelayanan Medik adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, tindakan pengobatan dan pelayanan lain yang diberikan

kepada seorang pasien selama dirawat di rumah sakit baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar dan Lia 2003).

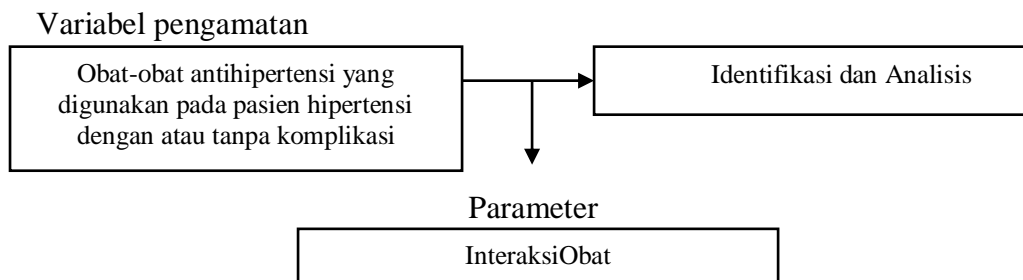
Kegunaan rekam medik adalah sebagai berikut :

- Sebagai dasar perencanaan dan berkelanjutan perawatan pasien.
- Merupakan suatu sarana komunikasi antara dokter dan setiap tenaga kesehatan lain yang berkontribusi pada perawatan pasien.
- Melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan atau pasien dan penanganan atau pengobatan setiap tinggal di rumah sakit.
- Sebagai dasar untuk kajian ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada pasien.
- Membantu perlindungan kepentingan hukum pasien, rumah sakit dan tenaga kesehatan lain yang bertanggung jawab.
- Menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan.
- Sebagai dasar perhitungan biaya, dengan menggunakan data dalam rekam medik, bagian keuangan dapat menetapkan besarnya biaya pengobatan seorang pasien.

F. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji tentang interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Dalam penelitian ini obat-obat yang tercatat dalam rekam medik pada pasien hipertensi merupakan variabel pengamatan dan interaksi obat sebagai parameter.

Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan pada gambar 3 yaitu :



Gambar 3. Skema hubungan variabel pengamatan dan parameter

G. Landasan Teori

Menurut *The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VI 1997), hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah diastolik >90 mmHg. Hipertensi adalah penyakit medis yang umum, terjadi pada sekitar sepertiga dari orang dewasa muda dan hampir dua pertiga orang di atas usia 60 tahun (JNC VII 2004).

Patofisiologi hipertensi belum diketahui secara jelas karena hipertensi merupakan penyakit heterogen yang penyebabnya diakibatkan oleh penyebab spesifik yaitu hipertensi sekunder dan mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya yaitu hipertensi primer atau essensial. Curah jantung dan resistensi vaskular perifer merupakan faktor yang menentukan tekanan darah seseorang. Curah jantung adalah hasil kali antara frekuensi denyut jantung dengan isi sekuncup (stroke volume), sedangkan isi sekuncup ditentukan oleh aliran balik vena dan kekuatan kontraksi miokard. Resistensi perifer ditentukan oleh tonus otot polos pembuluh darah, elastisitas dinding pembuluh darah dan viskositas darah. Semua parameter di atas dipengaruhi beberapa faktor antara lain sistem saraf simpatis dan parasimpatis, *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) dan faktor lokal berupa bahan-bahan vasoaktif yang diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah (Ganiswara *et al* 2007).

Drug Related Problem (DRP) merupakan kejadian tidak diinginkan yang menimpa pasien yang berhubungan dengan terapi obat (Cipolle *et al* 1998). Interaksi obat dengan obat merupakan kejadian interaksi obat yang dapat terjadi bila penggunaan bersama dua macam obat atau lebih (Katzung 2007). Pemberian obat antihipertensi lebih dari satu dapat menimbulkan interaksi obat (Fitriani 2007). Interaksi obat merupakan salah satu kategori dari *Drug Related Problem* (DRP) yang terdiri dari tujuh kategori, empat diantaranya adalah ketidaktepatan pemilihan obat, dosis kurang, dosis lebih dan interaksi obat (Fitriani 2007).

Interaksi obat dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Faktor-faktor yang berhubungan dengan interaksi obat antara lain adalah menggunakan 5 macam obat secara bersamaan, usia lebih dari 60 tahun, dan

memiliki penyakit kardiovaskular (Dubova 2007). Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien (Kurniawan 2009). Interaksi obat antihipertensi yang paling banyak terjadi adalah kombinasi kaptopril dan furosemid. Penggunaan kombinasi kaptopril dan furosemid dapat menyebabkan interaksi farmakodinamik dimana efek hipotensi meningkat (Fitriani 2007; Rahmiati dan Supadmi 2012), mengurangi efek dari furosemid, dan meningkatkan risiko hiperkalemia berat (Rahmiati dan Supadmi 2012).

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 983/MENKES/ SK/ 1992, tugas rumah sakit umum adalah melaksanakan upaya kesehatan secara berdaya guna dan berhasil guna dengan mengutamakan upaya penyembuhan dan pemeliharaan yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu dengan upaya peningkatan serta pencegahan serta melaksanakan rujukan. Definisi rekam medik menurut surat keputusan Direktur Jenderal Pelayanan Medik adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, tindakan pengobatan dan pelayanan lain yang diberikan kepada seorang pasien selama dirawat di rumah sakit baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar dan Lia 2003).

H. Keterangan Empirik

1. Persentase kejadian interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018 dianalisis dengan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) Versi 21, *Lexicomp Reference-Drug Interaction Checker* dan *Medscape* serta menggunakan literatur Buku Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinik oleh Syamsudin (2011) serta *Drug Interaction Facts* Edisi V David S. Tatro dan disajikan dalam bentuk tabel persentase dan tabel data SPSS.
2. Identifikasi kejadian interaksi obat dengan menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) Versi 21, *Lexicomp Reference-Drug Interaction Checker* dan *Medscape* serta menggunakan literatur Buku

Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinik oleh Syamsudin (2011) serta *Drug Interaction Facts* Edisi V David S. Tatro berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat yaitu *minor*, *moderate*, dan *mayor* serta persentase interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik kemudian dianalisis sehingga interaksi obat harus ditangani secara tepat didasarkan pada identifikasi interaksi obat potensial, sehingga bisa segera diberi tindakan yang tepat seperti penyesuaian dosis untuk mengurangi dampak klinik akibat dari interaksi obat.