BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan perubahan aktivitas farmakologi suatu obat karena pemakaian dua atau lebih obat secara bersamaan sehingga mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Dalam beberapa hal, interaksi obat dapat menguntungkan tetapi juga dapat merugikan bahkan membahayakan bagi kesehatan.

2.1.1. Pengertian Interaksi Obat

Interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat, dimana dapat menghasilkan efek meningkat atau menurun atau menghasilkan efek baru yang tidak dihasilkan oleh obat tersebut. Interaksi ini dapat terjadi dari penyalahgunaan yang di sengaja atau karena kurangnya pengetahuan tentang bahan-bahan aktif yang terdapat dalam zat terkait (Bushra et al, 2011). Adapun menurut penzak (2010) interaksi obat merupakan respon farmakologis atau klinis yang berbeda antara efek dari obat yang dikombinasikan dengan efek yang telah diketahui apabila obat-obat tersebut diberikan sendiri-sendiri.

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

lebih umum daripada interaksi obat yang merugikan *(adverse drug interactions).*

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

2.1.2. Tipe Interaksi Obat

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

2.1.2.1. Interaksi Farmakokinetik

Menurut Stockley (2008) interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses obat diserap, didistribusikan dimetabolisme dan diekskresikan (disebut juga Interaksi ADME); Interaksi dalam proses farmakokinetik yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.

Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas

terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidine tidak dimiliki oleh H2-bloker; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non sedatif lainnya (Gitawati, 2008).

2.1.2.2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Gitawati, 2008)

2.2. Peran Tenaga Farmasi Dalam Penanganan Intraksi Obat

Tenaga farmasi bersama dokter memiliki kewajiban untuk memastikan bahwa pasien mengetahui efek samping dan tindakan yang tepat saat hal tersebut terjadi. Dengan pengetahuan yang rinci tentang obat-obatan, tenaga farmasi memiliki kemampuan untuk mengetahui tentang gejala tak terduga yang dialami oleh pasien untuk efek samping yang mungkin terjadi dalam terapi obat mereka. Praktek farmasi klinik juga memastikan bahwa kejadian ADR (*Adverse Drug Reaction*) diminimalkan dengan menghindari obat dengan efek samping yang potensial pada pasien yang rentan. Jadi, tenaga

farmasi memiliki peran utama dalam kaitannya dengan pencegahan, deteksi dan pelaporan ADR (camargo, (2006) dalam palanisamy, (2009)).

Dalam jurnal ansari (2010), disebutkan beberapa pilihan dalam manajemen interaksi obat pada pasien adalah:

1. Menghindri kombinasi seluruhnya

   Untuk beberapa interaksi obat, resiko selalu melebihi efek terapinya, dan kombinasi harus dihindari.
2. Menyesuaikan dosis obat

   Terkadang dalam memberikan dua obat yang berinteraksi kemungkinan aman digunakan selama dosis obat disesuaikan.
3. Berikan jarak penggunaan untuk menghindari interaksi

   Untuk beberapa interaksi yang melibatkan ikatan dalam saluran pencernaan, untuk menghindari interaksi, dapat diberikan jarak penggunaan antara oabt-obat minimal dua jam sebelumnya atau empat jam setelahnya.
4. Pemantauan untuk deteksi dini

   Terkadang dalam beberapa kasus ketika kombinasi antara obat yang berinterksi diperlukan dalam penggunaan, paisen harus terus dipantau untuk melihat efek dari interaksi yang mungkin terjadi. Dengan pemantauan ini, perubahan dosis yang tepat dapat dibuat atau penggunaan obat dihentikan bila perlu.
5. Memberikan informasi kepada pasien kemungkinan efek yang merugikan dari interaksi antar obat yang digunakan, terkadang pasien menggunakan kombinasi obat yang berinteraksi tanpa diberikan informasi tentang konsekuensi dari penggunaan obat yang diberikan.
6. Meningkatkan kegunaan sistem penyaringan/*screening* komputerisasi

   Sistem *screening* interaksi obat komputerisasi belum sesukses sebagai salah satu harapan pengidentifikasi interaksi obat yang ideal. Sehingga harus lebih ditingkatkan fungsinya.

2.3. Hipertensi

2.3.1. Definisi

Tekanan darah tinggi atau hipertensi merupakan suatu kondisi kronik dimana tekanan darah arteri sistemik meningkat melebihi ambang normal. Penderita dikatakan hipertensi jika tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg (Junaidi, 2010).

Menurut JNC VIII (The Eight Joint National Committee) Hipertensi adalah kondisi paling umum yang terlihat pada perawatan primer dan menyebabkan miokard infark, stroke, gagal ginjal dan kematian jika tidak terdeteksi dini dan diobati dengan tepat (James *et al*., 2014).

2.3.2. Etiologi

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi yaitu hipertensi esensial atau primer dan hipertensi sekunder, tetapi kemungkinan penyebab yang melatar belakangi harus selalu ditentukan (Syamsudin, 2010).

Ujianti (2011), mengemukakan berdasarkan penyebabnya hipertensi terbagi menjadi dua golongan yaitu:

2.3.2.1. Hipertensi esensial atau hipertensi primer

Merupakan 90% dari seluruh kasus hipertensi adalah hipertensi esensial yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik).

Beberapa faktor diduga berkaitan dengan berkembangnya hipertensi esensial sebagai berikut ini:

a. Genetik: Individu yang mempunyai riwayat keluarga dengan hipertensi, berisiko tinggi untuk mendapatkan penyakit ini.

b. Jenis kelamin dan usia: Laki-laki berusia 35-50 tahun dan wanita pasca menopause berisiko tinggi untuk mengalami hipertensi.
c. Diet: Konsumsi diet tinggi garam atau lemak secara langsung berhubungan dengan berkembangnya hipertensi.
d. Berat badan: Obisitas (< 25% diatas BB ideal) dikaitkan dengan berkembangnya hipertensi.
e. Gaya hidup: Merokok dan konsumsi alkohol dapat meningkatkan tekanan darah, bila gaya hidup menetap.

2.3.2.2. Hipertensi sekunder

Merupakan 10% dari seluruh kasus hipertensi adalah hipertensi sekunder, yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah karena suatu kondisi fisik yang ada sebelumnya seperti penyakit ginjal atau gangguan tiroid. Faktor pencetus munculnya hipertensi sekunder antara lain yaitu, penggunaan kontasepsi oral, tumor otak, gangguan psikiatris, kehamilan, peningkatan volume intravascular, luka bakar dan stress.

2.3.3. Patofisiologi

Mekanisme hipertensi pada lanjut usia belum sepenuhnya diketahui. Hal yang penting mungkin karena menurunnya elastisitas (kaku) pembuluh darah arteri, disamping faktor lainnya seperti penurunan sensitivitas baroreseptor maupun adanya retensi natrium. Penatalaksanaan hipertensi pada lanjut usia pada prinsipnya tidak berbeda dengan hipertensi pada umumnya; yaitu terdiri dari modifikasi pola hidup dan bila diperlukan dilanjutkan dengan pemberian obat-obat antihipertensi (Rahmatikha, 2009).

Faktor neural, humoral, dan hormonal mempengaruhi kontrol tekanan darah yang berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi. Faktor-faktor ini meliputi sistem saraf adrenergik (mengontrol reseptor α dan β), sistem renin-angiotensin-aldosteron (mengatur aliran darah sistemik dan ginjal), fungsi ginjal dan aliran darah (mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit), sekresi hormonkortiko adrenal, vasopressin, hormon tiroid, insulin,dan vaskuler endotelial (mengatur pelepasan nitrit oksida, bradikinin, prostasiklin, dan endhotelin). Berbagai mekanisme ini penting untuk diketahui sebagai panduan dalam melaksanakan terapi dengan obat antihipertensi (Herlambang, 2013).

Tekanan darah pada pasien hipertensi dikontrol oleh mekanisme yang serupa dengan tekanan darah pada orang normotensi. Adapun yang membedakan pengaturan tekanan darah pasien hipertensi dari orang normal yaitu baroreseptor dan sistem pengontrolan tekanan dan volume darah ginjal tampaknya telah diposisikan pada tingkat tekanan darah yang lebih tinggi (Katzung, 2010).

2.3.4. Klasifikasi

JNC VIII mengklasifikasikan tekanan darah menjadi empat tingkatan yaitu tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi tingkat 1, dan hipertensi tingkat 2 (Tabel 2.1.). Tekanan darah yang lebih besar dari 180/120 mmHg didefinisikan sebagai kondisi krisis hipertensi yang dapat dikategorikan menjadi hipertensi emergensi dan hipertensi urgensi. Hipertensi emergensi merupakan kenaikan tekanan darah secara ekstrim yang disertai berkembangnya kerusakan organ target yang lazimnya terjadi pada serebrovaskuler, kardiovaskuler, dan sistem renal. Hipertensi emergensi memerlukan penurunan tekanan darah segera, tapi tidak bertujuan untuk

normalisasi agar tidak memperparah kerusakan organ target. Pasien dengan kondisi hipertensi emergensi membutuhkan terapi antihipertensi parenteral untuk menurunkan tekanan darah sampai batas 25% dari tekanan darah awal dalam rentang 1 jam sejak dimulainya terapi. Apabila kondisi pasien stabil maka tekanan darah diturunkan lagi sampai 160/100 mmHg dalam rentang waktu 2 sampai 6 jam. Jika kondisi pasien tetap stabil maka tekanan darah dapat diturunkan sampai batas normal setelah 24 sampai 48 jam. Hipertensi urgensi adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target yang biasanya disertai dengan atau tanpa gejala sakit kepala, pusing, gelisah, atau nafas pendek. Kondisi ini memerlukan penurunan tekanan darah dengan agen antihipertensi oral selama periode beberapa jam sampai beberapa hari (Stewart *et al*., 2006).

Tabel 2.1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	<120	Atau < 80
Perhipertensi	120 – 139	Atau 80 – 89
Hipertensi tingkat 1	140 – 159	Atau 90 – 99
Hipertensi tingkat 2	≥160	Atau ≥ 100

(James *et al.*, 2014).

2.3.5. Obat-obat yang digunakan dalam terapi hipertensi

1. *Diuretika*

   Diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun (Tjay & Raharja, 2002). Pada obat antihipertensi golongan diuretik dibagi menjadi beberapa kelompok, Thiazide dan diuretik terkait (hydrochlortahiazide, chlorthalidone, Metolazone, Indapamide), loop diuretik (furosemide, bumetanide, torsemide) serta produk kombinasi (hydroclorthiazide dan

triamterene; hydrochlorthiazide dan amiloride; hydrochlorthiazide dan spironolakton). Produk kombinasi penggunaannya dibatasi pada pasien yang menunjukkan kebutuhan terhadap *potassium sparing agent* (Rahmatikha, 2009).

2. *Beta Adrenergic Blocking Agents*

   Mekanisme antihipertensi obat ini adalah melalui penurunan curah jantung dan penekanan sekresi renin (Katzung, 2001). Obat-obat antihipertensi golongan *beta adrenergic blocking agents* antara lain seperti acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol dan HCT, carteolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol, dan timolol (Rahmatikha, 2009).

3. ACE *inhibitor* dan angiotensin *reseptor blocker*

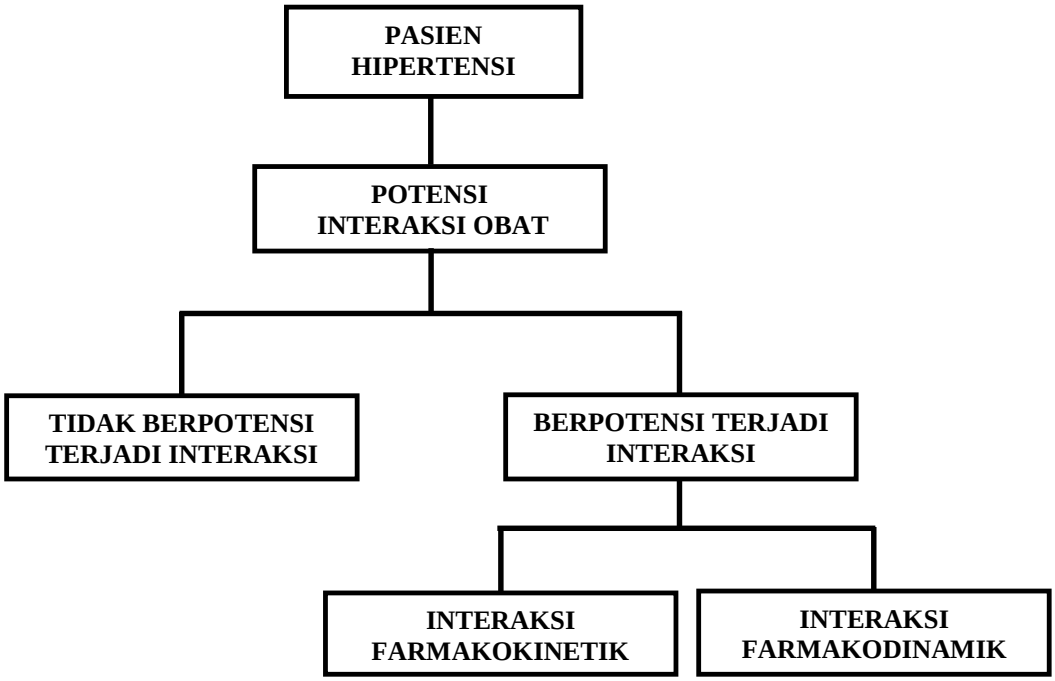
   Obat golongan ini dikembangkan berdasarkan pengetahuan tentang pengaruh sistem renin-angiotensin pada hipertensi primer (Katzung, 2001). Obat ini menurunkan tekanan darah dengan jalan mencegah pengubahan enzimatis *angiotensin I* menjadi *angiotensin II.* Angiotensin II ini merupakan hormon aktif dari dari sistem *Renin-Angiotensin* (RAS). Pengikatan Angiotensin II pada reseptor Angiotensin (antara lain di ginjal, dinding pembuluh, dan jantung) memicu beberapa mekanisme biologis, dengan efek vasokonstriksi kuat dan pelepasan aldosteron. Penghambatan RAS menurunkan tekanan darah dengan jalan mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan refleks-*tachycardia* atau retensi garam (Rahmatikha, 2009).

Efek samping yang biasa ditimbulkan antara lain gangguan fungsi ginjal dan hiperkalemia, hipotensi (*orthostatis*), sesak nafas, batuk kering, kehilangan rasa, reaksi kulit alergi, keluhan lambung-usus, pusing, dan nyeri kepala. Kombinasi dengan diuretik sebaiknya dihindari, karena dapat menimbulkan hipotensi mendadak. Terapi dengan penghambat ACE sebaiknya dimulai 2-3 hari setelah penggunaan diuretikum dihentikan. Contoh obat-obatan golongan ACE *inhibitors* antara lain benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, meoxipril, perindopril, quinapril, ramipril, dan trandolapril. Sedangkan untuk *angiotensin II blockers* antara lain candesartan cilexitil, eprosartan, irbesartan dan HCT, losartan, telmisartan, valsartan (Rahmatikha, 2009).

4. *Calcium Channel Blockers*

   Hubungan antara kalsium dengan sistem kardiovaskular telah lama diketahui. Aktivitas kontraksi otot polos pembuluh darah diatur oleh kadar ion kalsium (Ca^{2+}) intraseluler bebas yang sebagian besar berasal dari ekstrasel dan masuk melalui saluran kalsium (*calcium channels*) (Susalit dkk, 2001). *Calcium Channel Blockers* menghambat pemasukan ion Ca ekstrasel ke dalam sel dan dengan demikian dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi *myocard* serta dinding pembuluh. Senyawa ini tidak mempengaruhi kadar Ca dalam plasma. Berdasarkan efek tersebut di atas, *Calcium Channel Blockers* kini terutama digunakan pada hipertensi, apabila diuretika atau / dan beta *blocker* kurang efektif, sebaiknya zat ini dikombinasi dengan suatu beta *blocker* (Tjay & Raharja, 2003). Golongan obat ini seperti diltiazem, verapamil, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine (Rahmatikha, 2009).

5. Antihipertensi lainnya

   Adapun golongan obat antihipertensi lainnya seperti *alpha-adrenoreceptor blockers* (prazosin, terazosin, doxazosin); simpatolitik pusat (clonidine, guanabenz, guanfacine, methyidopa); *peripheral neuronal antagonist* (guanadrel, reserpine); *direct vasodilator* (hidralazin, minoxidil) (Rahmatikha, 2009).

2.4. Kerangka Berpikir