

**ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH BATARA SIANG,
KABUPATEN PANGKEP**

**ANALYSIS OF DRUG INTERACTION POTENTIAL
IN COVID-19 PATIENTS WITH HYPERTENSION
TREATED AT BATARA SIANG GENERAL HOSPITAL,
PANGKEP REGENCY**

**MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN
N011181031**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH BATARA SIANG,
KABUPATEN PANGKEP**

**ANALYSIS OF DRUG INTERACTION POTENTIAL
IN COVID-19 PATIENTS WITH HYPERTENSION
TREATED AT BATARA SIANG GENERAL HOSPITAL,
PANGKEP REGENCY**

**MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN
N011181031**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH BATARA SIANG,
KABUPATEN PANGKEP**

**ANALYSIS OF DRUG INTERACTION POTENTIAL
IN COVID-19 PATIENTS WITH HYPERTENSION
TREATED AT BATARA SIANG GENERAL HOSPITAL,
PANGKEP REGENCY**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

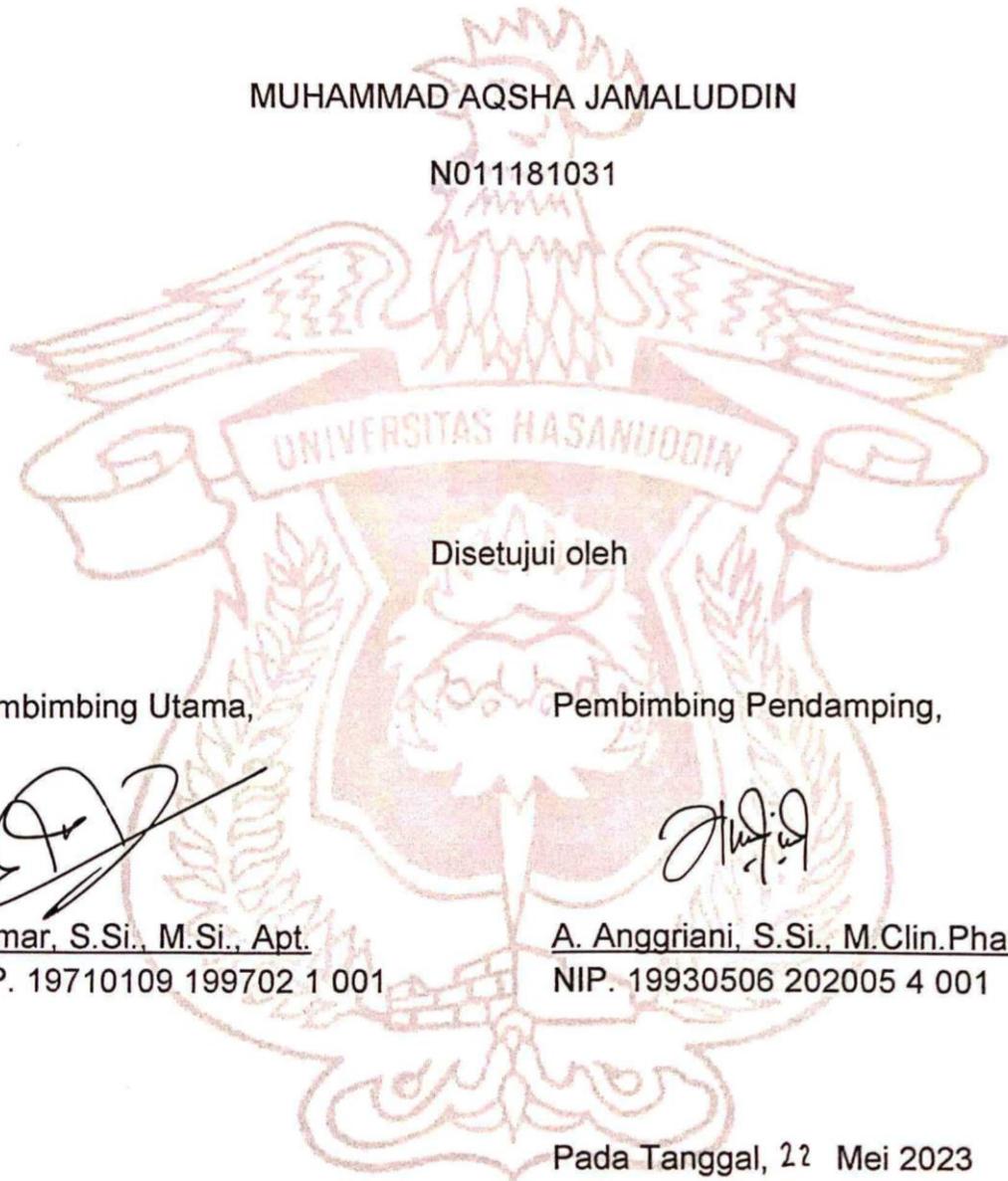
**MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN
N011181031**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH BATARA SIANG,
KABUPATEN PANGKEP

MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN

N011181031



Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Usmar', written over the left side of the watermark logo.

Usmar, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19710109 199702 1 001

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Anggriani', written over the right side of the watermark logo.

A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19930506 202005 4 001

Pada Tanggal, 22 Mei 2023

SKRIPSI
ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID HIPERTENSI
YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH BATARA SIANG,
KABUPATEN PANGKEP

ANALYSIS OF DRUG INTERACTION POTENTIAL
IN COVID-19 PATIENTS WITH HYPERTENSION
TREATED AT BATARA SIANG GENERAL HOSPITAL,
PANGKEP REGENCY

Disusun dan diajukan oleh:

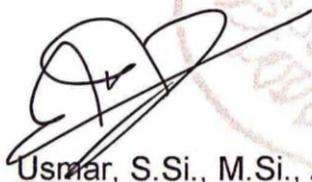
MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN
N011 18 1031

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 29 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Usnar, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19710109 199702 1 001



A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.

NIP. 19930506 202005 4 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN
Nim : N011 18 1031
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul “Analisis Potensi Interaksi Obat pada Pasien COVID-19 dengan Komorbid Hipertensi yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Batara Siang, Kabupaten Pangkep” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 18 Mei 2023

Yang menyatakan,



Muhammad Aqsha Jamaluddin

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil 'alamiin, segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang diajukan untuk memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini melalui banyak kesulitan dan rintangan, namun berkat bimbingan dan dukungan secara moral maupun material dari berbagai pihak dan berkah dari Allah *subhanahu wa ta'ala* sehingga kesulitan tersebut dapat diatasi. Dengan segala kerendahan hati, ucapan rasa syukur dan terima kasih tak terhingga dari penulis kepada:

1. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang dengan ikhlas meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan ilmunya dalam memberikan bimbingan, arahan dan saran-saran kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini sampai akhir.
2. Bapak Dr. Andi Ilham Makhmud, Dip.Sc., MM, Apt. dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan saran untuk perbaikan penelitian ini.
3. Dekan dan Wakil Dekan, serta seluruh Bapak/Ibu dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya yang berharga dalam membimbing, juga atas fasilitas dan

pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

4. Kedua orang tua penulis, Ayahanda Jamaluddin dan Ibunda Rossy Hilda, serta adik-adik penulis, Suci Raihana dan Abdi Ma'ruf yang senantiasa memberikan doa, berbagai bentuk dukungan, dan cinta kepada penulis selama hidup.
5. Seluruh staf di Bagian Apotek, Rekam Medis, serta Bagian Umum, Diklat, dan Akreditasi RSUD Batara Siang Pangkep atas fasilitas dan keramahan yang diberikan kepada penulis selama melaksanakan penelitian.
6. Teman-teman "GEMF18ROZIL" (mahasiswa Farmasi Universitas Hasanuddin angkatan 2018), khususnya Muh. Haryandi sebagai *partner* tim penelitian penulis, untuk ikatan persaudaraan, canda tawa, dorongan-dorongan, dan uluran tangan dikala susah dari awal perkuliahan hingga saat ini.
7. Brandon Sanderson atas jutaan kata, suguhan petualangan yang begitu menggugah di novel-novel buatannya, yang telah menemani penulis selama satu tahun terakhir.
8. Fadil, Arul, Andi, dan alm. Adi atas segala bentuk *rekreasi* yang telah dilakukan bersama dengan penulis di setiap waktu luang. Terkhusus kepada alm. Adi, terima kasih atas kesadaran dan penyesalan yang timbul dalam diri penulis dari kenangan bersama, dari segala bentuk

kebaikan dan pelajaran hidup setelah kepergiannya yang berhasil mengubah penulis menjadi pribadi baru yang lebih baik.

Penulis menyadari bahwa ada banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu kritik dan saran senantiasa penulis harapkan demi perbaikan skripsi ini, dan dapat membawa manfaat dalam bidang Farmasi ke depannya.

Makassar, 18 Mei 2023



Muhammad Aqsha Jamaluddin

ABSTRAK

MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN. *Analisis Potensi Interaksi Obat pada Pasien COVID-19 dengan Komorbid Hipertensi yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Batara Siang, Kabupaten Pangkep* (dibimbing oleh Usmar dan A. Anggriani).

Penggunaan dua atau lebih obat secara bersamaan biasanya diperlukan untuk memperoleh target terapi. Namun, apabila tidak dilakukan dengan cara yang tepat akan berisiko menyebabkan interaksi obat. Pengobatan terhadap COVID-19 terus berkembang dan mencakup berbagai jenis obat. Adanya komorbiditas pada pasien meningkatkan potensi interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran data perawatan pasien dan profil pengobatan yang diterima, mengidentifikasi potensi interaksi obat, serta mengetahui bagaimana hubungannya. Penelitian ini menggunakan desain deskriptif, pendekatan *cross-sectional*, dengan pengambilan data secara retrospektif dari lembar resep pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUD Batara Siang Kabupaten Pangkep periode Juni 2021–Maret 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Identifikasi potensi interaksi obat dilakukan menggunakan situs *Drugs.com* dan aplikasi *Lexicomp® Lexi-Interact*. Dari total 36 pasien, diperoleh 160 lembar resep dan ditemukan sebanyak 310 potensi interaksi obat. Rata-rata $1,93 \pm 1,90$ potensi interaksi obat per resep dengan tingkat keparahan ringan 19,03%, sedang 74,52%, dan berat 6,45%, dengan mekanisme terbanyak yaitu farmakokinetika (57,10%). Terdapat pengaruh signifikan dari faktor usia ($p=0,013$; OR=2,468), lama rawat inap ($p=0,000$; OR=1,186), dan jumlah obat ($p=0,000$; OR=4,556) terhadap potensi interaksi obat. Sehingga disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi berisiko tinggi mengalami potensi interaksi obat berdasarkan faktor usia, lama rawat inap, serta jumlah obat yang dikonsumsi dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien.

Kata Kunci: interaksi obat, COVID-19, hipertensi, rawat inap, faktor risiko.

ABSTRACT

MUHAMMAD AQSHA JAMALUDDIN. *Analysis of Potential Drug-Drug Interaction in COVID-19 Patients with Hypertension Treated at Batara Siang General Hospital, Pangkep Regency (Supervised by Usmar and A. Anggriani).*

Concomitant use of two or more drugs is usually necessary to achieve targeted therapy. However, if it is not done in the right way there is a risk of causing drug interactions. Treatment for COVID-19 continues to evolve and includes various types of drugs. The presence of comorbidities in patients increases the potential of drug-drug interactions. This study aimed to collect the patient care data and the profile of treatment received, to identify potential drug interactions, and to analyze the relationship that exists. The study was conducted using a cross-sectional approach with retrospective data collected from prescription sheets of COVID-19 inpatients with hypertension at Batara Siang Pangkep General Hospital admitted from June 2021–March 2022 which met the criteria of inclusion and exclusion. Potential drug-drug interaction identified using *Drugs.com* website and *Lexicomp® Lexi-Interact* software. From a total of 36 inpatients, 160 prescription sheets were obtained and 310 potential drug-drug interactions were found. Average of 1.93 ± 1.90 potential drug interactions per prescription with mild severity (19.03%), moderate (74.52%), and severe (6.45%), with the most mechanism being pharmacokinetics (57.10%). There was a significant effect of age ($p=0.013$; OR=2.468), length of stay ($p=0.000$; OR=1.186), and number of drugs ($p=0.000$; OR=4.556) toward potential drug-drug interactions. Therefore, it was concluded that COVID-19 inpatients with hypertension are at high risk of experiencing potential drug interactions based on age, length of stay, and number of drugs consumed which can affect patient's therapy outcomes.

Keywords: drug-drug interaction, COVID-19, hypertension, inpatient, risk factors

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Interaksi Obat	6
II.1.1 Pengertian Interaksi Obat	6
II.1.2 Mekanisme Interaksi Obat	6
II.1.2.1 Interaksi Farmakokinetika	6
II.1.2.2 Interaksi Farmakodinamika	9
II.1.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat	10
II.1.4 Faktor Risiko Interaksi Obat	11
II.2 <i>Coronavirus Disease</i> 2019 (COVID-19)	13
II.2.1 Definisi dan Manifestasi Klinis COVID-19	13

II.2.2 Epidemiologi dan Prevalensi COVID-19	15
II.2.3 Tatalaksana COVID-19	16
II.3 Hipertensi	16
II.3.1 Definisi dan Kriteria Hipertensi	16
II.3.2 Epidemiologi dan Prevalensi Hipertensi	19
II.3.3 Faktor Risiko Hipertensi	20
II.3.4 Tatalaksana Hipertensi	22
II.3.4.1 Intervensi Pola Hidup	22
II.3.4.2 Terapi Farmakologis	23
II.4 Kerangka Teori	27
BAB III METODE PENELITIAN	29
III.1 Rancangan Penelitian	29
III.2 Populasi dan Sampel Penelitian	29
III.3 Variabel Penelitian	30
III.4 Definisi Operasional	31
III.5 Tempat Penelitian	34
III.6 Prosedur Penelitian	34
III.7 Kerangka Konsep	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
IV.1 Data Perawatan dan Profil Pengobatan Pasien	38
IV.1.1 Data Perawatan Pasien	38
IV.1.2 Profil Penggunaan Obat Antihipertensi	40
IV.1.3 Profil Penggunaan Obat Antivirus dan Antibiotik	41

IV.1.4 Jumlah Obat dalam Resep	43
IV.2 Analisis Potensi Interaksi Obat	43
IV.2.1 Analisis Potensi Interaksi Obat Antihipertensi	47
IV.2.2 Analisis Potensi Interaksi Obat Antivirus dan Antibiotik	49
IV.3 Analisis Hubungan Faktor Risiko terhadap Potensi Interaksi Obat	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	56
V.1 Kesimpulan	56
V.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Golongan Obat Antihipertensi	25
2. Gambaran Data Perawatan Pasien Sampel Penelitian	39
3. Distribusi Resep yang Mengandung Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi per Resep	41
4. Distribusi Resep yang Mengandung Obat Antivirus dan Antibiotik Tunggal dan Kombinasi per Resep	42
5. Distribusi Jumlah Obat dalam Resep	43
6. Potensi Interaksi Obat pada Peresepan yang Diterima Pasien	44
7. Potensi Interaksi Obat pada Peresepan berdasarkan Tingkat Keparahan dan Mekanisme	46
8. Hubungan antara Jenis Kelamin, Usia, Lama Rawat Inap, dan Jumlah Obat terhadap Potensi Interaksi Obat	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur virus SARS-CoV-2 dan cara masuknya ke sel inang	14
2. Algoritma Tatalaksana Pasien COVID-19	18
3. Algoritma Tatalaksana Hipertensi	26
4. Kerangka Teori	27
5. Kerangka Konsep	37
6. Diagram potensi interaksi obat per resep berdasarkan; (a) jenis kelamin pasien, (b) usia pasien, (c) lama rawat inap, (d) jumlah obat.	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	63
2. Surat Keterangan Selesai Penelitian	64
3. Tinjauan Khusus RSUD Batara Siang	65
4. Distribusi Potensi Interaksi Obat	67
5. <i>Output</i> SPSS Analisis Bivariat	72

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Obat yang dikonsumsi bersamaan dengan obat lain, jamu, makanan, minuman, atau bahan kimia lain dapat menyebabkan interaksi obat. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi respons terhadap obat adalah pemberian obat lain secara bersamaan. Ada beberapa mekanisme interaksi obat, sebagian besar dapat dikategorikan sebagai interaksi farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi), interaksi farmakodinamika (efek aditif, sinergis, dan antagonis), dan interaksi gabungan (Baxter, 2010). Interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika pada obat tersebut dapat menyebabkan perubahan tingkat absorpsi, perubahan ikatan protein, tingkat biotransformasi, atau ekskresi yang berbeda dari satu atau kedua senyawa yang berinteraksi sehingga memberikan kerugian seperti mengurangi efektivitas obat, memperparah efek samping, bahkan toksisitas serta overdosis (Katzung, 2018).

Interaksi obat termasuk ke dalam salah satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*Drug Related Problems*) yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini, dan kecenderungan terjadinya polifarmasi, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar

(Katzung, 2018). Salah satu penyakit yang memerlukan evaluasi lebih terhadap penggunaan obatnya adalah hipertensi (Machsus *et al.*, 2020).

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab utama tingginya angka kesakitan dan kematian serta beban biaya kesehatan dunia, termasuk di Indonesia (Pusdatin, 2019). Hipertensi menjadi faktor risiko terhadap kerusakan organ penting seperti otak, jantung, ginjal, retina, pembuluh darah besar (aorta) dan pembuluh darah perifer. Obat antihipertensi merupakan senyawa yang berfungsi untuk menurunkan atau menstabilkan tekanan darah hingga mencapai target (Katzung, 2018). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi hipertensi di Indonesia yaitu sebesar 34,1% dibandingkan 25,8% pada Riskesdas sebelumnya di tahun 2013. Kondisi kesehatan akibat penyakit kronis menjadi hal yang sangat perlu diperhatikan terlebih pada masa pandemi COVID-19 ini (Lukito, *et al.*, 2021).

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit baru yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menyerang saluran pernapasan dan pertama kali dilaporkan di Wuhan, China pada 31 Desember 2019. Pada 30 Januari 2020, WHO melalui *International Health Regulation* (IHR) mengumumkan bahwa COVID-19 telah menjadi pandemi internasional (WHO, 2020). Tidak banyak data klinis dan manajemen terapi yang diketahui mengingat ini adalah penyakit baru. Sejalan dengan hal tersebut, adanya identifikasi terhadap kondisi klinis pasien sangat diperlukan untuk menentukan jenis terapi yang paling sesuai, dalam hal ini salah satunya yaitu

adanya komorbiditas pada pasien. Di Indonesia, hipertensi menempati peringkat pertama sebagai penyakit penyerta tertinggi pada penderita COVID-19 (52,1%) diikuti oleh diabetes melitus (33,6%) (Karyono & Wicaksana, 2020).

Obat-obat yang digunakan dalam terapi COVID-19 berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi Ke-3 Indonesia antara lain oseltamivir, favipiravir, remdesivir, azitromisin, levofloxacin, kortikosteroid (deksametason, metilprednisolon, dan hidrokortison), tocilizumab, dan terapi suportif seperti zink dan vitamin C (Burhan, *et al.*, 2020). Pemilihan terapi perlu mempertimbangkan interaksi yang mungkin terjadi antara pengobatan COVID-19 dan pengobatan untuk penyakit penyerta karena hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya polifarmasi.

Salah satu penelitian pada pasien COVID-19 di sebuah rumah sakit menunjukkan rata-rata jumlah potensi interaksi obat yang ditemukan adalah $8,47 \pm 8,04$ di mana sebagian besar pasien mengalami lebih dari 5 potensi interaksi obat. Studi tersebut membuktikan adanya korelasi positif antara potensi interaksi obat dengan jumlah obat per resep serta lama rawat inap (Kusumawardani *et al.*, 2021).

Mengingat obat ataupun terapi yang spesifik dalam penanganan kasus COVID-19 masih terus dikembangkan, penelitian mengenai masalah terkait obat pada pasien dengan polifarmasi perlu dilakukan. Data yang diperoleh dari studi tersebut sangat bermanfaat dalam pertimbangan pemilihan obat dan pemantauan terapi yang sesuai sehingga *outcome* pengobatan dapat

optimal. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang interaksi obat untuk menjadi acuan dalam pemberian terapi COVID-19.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, beberapa rumusan masalah disusun sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran data perawatan dan pola pengobatan pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep, pada periode Juni 2021 – Maret 2022?
2. Bagaimana gambaran masalah potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep?
3. Bagaimana hubungan antara masing-masing jenis kelamin, usia, lama rawat inap, serta jumlah obat yang diterima terhadap potensi interaksi obat pada peresepan yang diterima pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dalam penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui gambaran data perawatan dan pola pengobatan pasien di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep, pada periode Juni 2021 – Maret 2022.
2. Mengetahui gambaran masalah potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep.
3. Mengetahui hubungan antara masing-masing jenis kelamin, usia, lama rawat inap, serta jumlah obat yang diterima terhadap potensi interaksi obat pada peresepan yang diterima pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di instalasi rawat inap RSUD Batara Siang, Kabupaten Pangkep.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Interaksi Obat

II.1.1 Pengertian Interaksi Obat

Aktivitas farmakodinamika maupun farmakokinetika dari suatu obat dapat berubah bila obat tersebut dikonsumsi bersamaan dengan obat lain, fenomena ini disebut dengan interaksi antar obat (Baxter, 2010; Zeind dan Carvalho, 2018). Sedangkan potensi interaksi obat adalah istilah yang merujuk kepada kejadian di mana dua obat yang diketahui berinteraksi diresepkan secara bersamaan, terlepas dari apakah interaksi tersebut terjadi atau tidak (Alvim, *et al.*, 2015; Zeind dan Carvalho, 2018).

Selain dipengaruhi oleh obat lain, suatu obat juga dapat berinteraksi dengan zat makanan dan minuman, obat tradisional, dan senyawa kimia lain. Sehingga, interaksi obat merupakan situasi di mana obat yang telah dikonsumsi dipengaruhi aktivitasnya oleh suatu zat, meningkatkan atau menurunkan efeknya, atau menghasilkan efek baru yang tidak diharapkan (Baxter, 2010).

II.1.2 Mekanisme Interaksi Obat

II.1.2.1 Interaksi Farmakokinetika

Seluruh rangkaian proses yang dialami suatu molekul obat sejak awal masuknya ke dalam tubuh hingga keluar dari tubuh disebut proses farmakokinetika. Rangkaian proses tersebut mencakup absorpsi, distribusi,

metabolisme, dan ekskresi. Interaksi obat yang menyebabkan gangguan pada proses ini disebut interaksi farmakokinetika (Baxter, 2010; Nuryati, 2017).

II.1.2.1.1 Gangguan pada proses absorpsi

Obat yang dikonsumsi secara oral diabsorpsi oleh membran mukosa pada saluran gastrointestinal, apabila suatu obat berinteraksi maka akan mengurangi atau meningkatkan penyerapan obat tersebut ke dalam tubuh. Ada beberapa faktor yang menyebabkan gangguan absorpsi, di antaranya adalah terjadinya khelasi atau adsorpsi yang membentuk kompleks senyawa di antara obat. Seperti dalam kasus tetrasiklin-antasida, terbentuknya kelat menyebabkan menurunnya absorpsi tetrasiklin (Baxter, 2010). Selain itu juga dapat dipengaruhi oleh berubahnya pH saluran gastrointestinal, berubahnya laju pengosongan lambung, terhambatnya enzim pencernaan, atau berubahnya struktur flora pencernaan (Nuryati, 2017).

II.1.2.1.2 Gangguan pada proses distribusi

Setelah suatu obat diabsorpsi ke dalam aliran darah maka obat akan bersirkulasi dengan cepat ke seluruh tubuh. Banyak obat terikat pada protein plasma, obat yang bersifat asam terutama pada albumin, sedangkan basa pada asam α 1-glikoprotein. Karena jumlah protein plasma terbatas, terjadi kompetisi antara obat asam maupun antara obat basa untuk berikatan dengan protein yang sama. Tergantung dari kadar obat dan afinitasnya, suatu obat dapat digeser dari ikatannya dengan protein oleh obat lain. Kadar

obat yang terikat dan yang tidak terikat ini dapat mempengaruhi efek farmakologinya (Baxter, 2010; Nuryati, 2017).

II.1.2.1.3 Gangguan dalam proses metabolisme

Setelah berikatan pada reseptor dan memberikan efek farmakologis, senyawa obat yang tidak terekskresi langsung ke dalam urin akan mengalami perubahan menjadi senyawa yang lebih larut air agar dapat diekskresi oleh ginjal. Proses ini disebut reaksi metabolisme fase I. Interaksi obat yang menyebabkan gangguan pada proses metabolisme terjadi dalam beberapa mekanisme yaitu perubahan pada reaksi fase I, induksi enzim, dan inhibisi enzim. Mekanisme tersebut dapat menyebabkan penghambatan maupun percepatan metabolisme yang mana keduanya dapat memberikan efek yang berbeda terhadap obat (Baxter, 2010; Nuryati, 2017).

II.1.2.1.4 Gangguan dalam proses ekskresi

Obat yang telah dimetabolisme dan tidak lagi memiliki fungsi farmakologis akan dibuang melalui cairan empedu atau urin. Interaksi obat yang menyebabkan gangguan pada proses ekskresi dapat disebabkan oleh kompetisi obat yang berasal dari sistem transpor yang sama, selain itu juga oleh perubahan pada pH urin, dan gangguan aliran darah ginjal (Baxter, 2010). Efek dari proses ekskresi yang diperpanjang atau dipercepat ini dapat memberikan keuntungan atau kerugian sesuai dengan tujuan obat (Nuryati, 2017).

II.1.2.2 Interaksi Farmakodinamika

Obat mulai memberikan efek farmakologis saat berikatan dengan reseptornya. Apabila terdapat obat lain yang juga berikatan pada reseptor tersebut, maka akan terjadi peningkatan efek farmakologis, penggabungan, ataupun saling berlawanan di antaranya (Baxter, 2010). Interaksi obat yang terjadi pada suatu tempat kerja atau sistem fisiologis yang sama disebut interaksi farmakodinamika.

II.1.2.2.1 Efek Aditif

Dua obat atau lebih dengan efek yang sama, jika digabungkan akan menyebabkan efek adisi dan hasilnya adalah jumlah efek secara tersendiri sesuai dosis yang digunakan. Efek aditif ini dapat menjadi bermanfaat atau berbahaya terhadap pasien. Salah satu contohnya yaitu apabila pasien mengonsumsi obat antihipertensi dan obat hipotensi secara bersamaan maka akan meningkatkan efek antihipertensif keduanya. Namun, efek samping dan toksisitas dari kedua obat tersebut juga akan meningkat sehingga hal ini perlu diwaspadai (Baxter, 2010).

II.1.2.2.2 Efek Sinergis

Dua obat atau lebih yang memiliki efek berbeda dapat dikonsumsi bersamaan untuk menggabungkan beberapa efek tersebut demi memperoleh *outcome* yang lebih besar daripada satu obat saja. Potensiasi menggambarkan efek sinergistik tertentu pada sebuah interaksi yaitu di mana efek farmakologis dari salah satu dari dua obat dapat meningkat oleh keberadaan obat kedua (Nuryati, 2017).

II.1.2.2.3 Efek Antagonistis

Dua obat atau lebih yang memiliki efek berbeda dan saling berlawanan akan mengurangi hingga menghilangkan efek farmakologis dari salah satu ataupun kedua obat tersebut. Reaksi antagonis memiliki efek yang sebaliknya dari efek sinergis. Seperti yang terjadi apabila mengonsumsi antidiabetik dan glukokortikoid secara bersamaan maka akan menekan efek penurunan glukosa dari antidiabetik (Baxter, 2010).

II.1.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Respons dan tindakan yang dapat diberikan terhadap suatu interaksi obat dapat dilihat dari tingkat keparahannya. Aplikasi *Lexicomp*® Lexi-Interact mengklasifikasikan tingkat keparahan interaksi obat ke dalam lima tingkatan yaitu A (tidak berinteraksi), B (*minor*), C (*moderate*), D (*major*), dan X (kontraindikasi) (Armahizer *et al.*, 2013). Sedangkan, situs web daring *Drugs.com* mengklasifikasikan ke dalam empat tingkatan yaitu *none*, *minor*, *moderate*, dan *major* (Suriyapakorn *et al.*, 2019).

Interaksi dengan tingkat keparahan *minor* (ringan) berarti efek yang ditimbulkan terbatas dan umumnya hanya meliputi peningkatan frekuensi atau efek samping yang mana tidak diperlukan penyesuaian tambahan pada pengobatannya. Tingkat *moderate* (sedang) berarti efek yang ditimbulkan dapat memperburuk kondisi pasien dan/atau membutuhkan beberapa penyesuaian dalam pengobatan. Tingkat *major* (berat) berarti efek yang ditimbulkan dapat mengancam nyawa dan membutuhkan penanganan medis

khusus untuk mencegah kejadian tidak diharapkan pada pasien (Armahizer, *et al.*, 2013).

II.1.4 Faktor Risiko Interaksi Obat

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya interaksi obat, di antaranya adalah demografi pasien, asupan nutrisi, disfungsi organ, status metabolik dan endokrin, genetik, kondisi medis akut, karakteristik obat, dan lain-lain (Zeind dan Carvalho, 2018).

II.1.4.1 Demografi pasien

Interaksi obat lebih sering terjadi kepada pasien berusia <5 tahun atau ≥65 tahun, di mana seseorang akan cenderung mengalami perubahan dalam distribusi obat yang dapat disebabkan oleh fungsi tubuh yang belum sempurna atau telah menurun. Selain usia, jenis kelamin juga dapat mempengaruhi, di mana perempuan cenderung memiliki kemampuan metabolisme yang lebih rendah dibanding laki-laki.

II.1.4.2 Asupan Nutrisi

Asupan nutrisi serta kebiasaan lain seperti konsumsi alkohol dan rokok mempengaruhi aktivitas enzim CYP450 dalam metabolisme obat.

II.1.4.3 Disfungsi organ

Pasien dengan gangguan organ tubuh yang berkaitan dengan pencernaan obat seperti ginjal dan hati dapat mempengaruhi farmakokinetika obat secara langsung seperti penurunan klirens dan metabolisme. Adapun gangguan organ lain pada umumnya juga dapat meningkatkan risiko komorbiditas dan banyaknya terapi yang diterima.

II.1.4.4 Metabolik dan endokrin

Obesitas dapat meningkatkan distribusi dari obat bersifat lipofilik, gangguan hati berlemak dapat mengubah metabolisme obat, serta gangguan hipoproteinemia dapat meningkatkan konsentrasi serum obat.

II.1.4.5 Genetik

Kondisi genetika seperti polimorfisme dapat menyebabkan gangguan pada cara tubuh dalam menangani obat pada umumnya.

II.1.4.6 Kondisi medis akut

Pasien yang dalam keadaan akut seperti dehidrasi dapat meningkatkan konsentrasi serum obat dalam tubuh, sedangkan kondisi akut lain seperti hipotensi dan hipotermia dapat menurunkan klirens obat, serta kondisi infeksi dapat meningkatkan katabolisme.

II.1.4.7 Karakteristik obat

Obat dengan karakteristik tertentu seperti indeks terapeutik sempit dapat meningkatkan risiko efek samping. Sifat khusus yang dimiliki obat seperti ikatan protein yang tinggi, volume distribusi kecil, merupakan substrat enzim CYP450, atau substrat P-glikoprotein dapat mempengaruhi konsentrasinya di dalam serum maupun plasma tubuh.

II.1.4.8 Faktor lain

Faktor lain yaitu polifarmasi, memperoleh resep dari dokter atau sarana kesehatan berbeda, resep tanpa sepengetahuan dokter, dan durasi rawat inap.

II.2 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

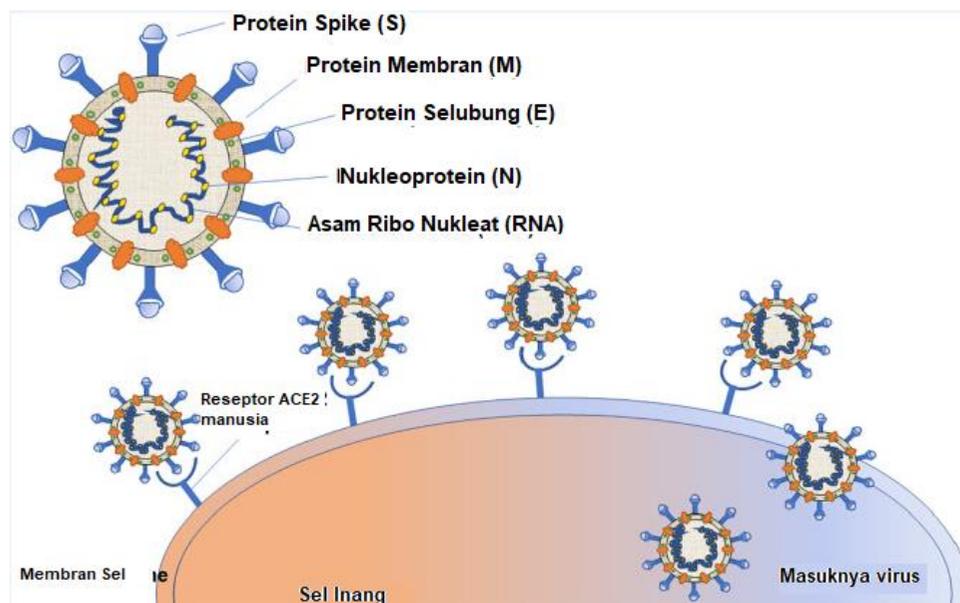
II.2.1 Definisi dan Manifestasi Klinis COVID-19

Coronavirus merupakan famili virus yang dalam bahasa latin disebut *Coronaviridae*, jenis virus ini telah menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Diketahui setidaknya dua jenis coronavirus yang dapat menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti MERS-Cov yang menyebabkan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan SARS-CoV yang menyebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). SARS-CoV-2 merupakan jenis baru dari famili tersebut sebelumnya yang belum pernah ditemukan pada manusia, virus inilah yang menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (Sugihantono *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 menunjukkan gejala klinis yang beragam, dimulai dari tanpa gejala hingga berat. Awalnya, gejala penyakit ini meliputi demam, batuk, dan sesak napas. Namun, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Amerika Serikat (CDC) mengidentifikasi gejala baru seperti kelelahan, nyeri otot, sakit kepala, kehilangan indra perasa dan pembau, gatal tenggorokan, kongesti hidung atau pilek, mual dan muntah, serta diare.

Menurut penelitian yang dilakukan da Rosa Mesquita *et al.* (2021), demam merupakan gejala paling umum (58,66%). Demam menunjukkan respons tubuh terhadap keberadaan senyawa asing atau infeksi dengan mempengaruhi pusat regulasi temperatur tubuh. Batuk merupakan gejala paling umum kedua (54,52%) dan juga berperan sebagai sarana penularan

utamanya yaitu melalui *droplet* dari batuk atau bersin. Batuk meningkatkan sekresi partikel dari saluran napas sebagai akibat dari mekanisme iritasi, seperti akumulasi sekret, lendir di tenggorokan, dan patogen. Selain itu juga terdapat sesak napas (30,82%), gejala neurologis (20,82%) seperti anosmia, hiposmia, dan distorsi rasa, gejala dermatologis dan lain-lain.



Gambar 1. Struktur virus SARS-CoV-2 dan cara masuknya ke sel inang (Naqvi et al., 2020)

Pasien dengan gejala ringan dilaporkan dapat sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat, akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian. Orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan (Sugihantono, et al., 2020).

II.2.2 Epidemiologi dan Prevalensi COVID-19

Munculnya sebuah penyakit yang disebabkan oleh virus merupakan risiko kesehatan yang serius bagi masyarakat. COVID-19 adalah penyakit infeksi yang sangat menular. Sejak dinyatakan sebagai pandemi global oleh WHO, virus penyebab COVID-19 yaitu SARS-CoV-2 telah menyebar ke 223 negara dengan lebih dari 593 juta kasus, dan lebih dari 6 juta kematian dilaporkan secara global (Casella *et al.*, 2022). Walaupun berasal dari famili yang sama, SARS-CoV-2 memiliki kemampuan menular yang lebih tinggi dibanding SARS-CoV dan MERS-CoV (Sugihantono, *et al.*, 2020).

Amerika Serikat mengalami jumlah tertinggi infeksi SARS-CoV-2 dan kematian terkait COVID-19 diikuti oleh India dan Brasil (Casella *et al.*, 2022). Di Indonesia, sejak kasus pertama diumumkan pada Maret 2020, terus terjadi lonjakan kasus hingga mencapai ± 4 juta kasus pada Oktober 2021. Puncak kasus pertama terjadi pada Januari 2021 dengan jumlah harian mencapai 14.000 kasus, dan puncak kasus kedua terjadi pada Juli 2021 dengan jumlah harian 51.000 kasus serta angka kematian hingga 2000 kasus per hari (Burhan *et al.*, 2022).

Setiap rentang usia memiliki kemungkinan yang tidak jauh berbeda dalam terjangkit COVID-19. Namun, pasien berusia ≥ 60 tahun dan yang menderita komorbid memiliki kecenderungan dalam peningkatan keparahan dari penyakit tersebut. Menurut Stokes (2020), pria memiliki risiko yang lebih tinggi dalam mengembangkan gejala yang parah dan mortalitas. Keparahannya juga beragam terhadap kelompok etnis berbeda. Pasien dari kelompok etnis

kulit hitam, Hispanik, dan Asia berisiko lebih tinggi tertular dan menderita gejala COVID-19 berat (Casella *et al.*, 2022).

II.2.3 Tatalaksana COVID-19

Penanganan pasien terkonfirmasi COVID-19 dibagi ke dalam 4 derajat keparahan, yaitu tanpa gejala, derajat ringan, derajat sedang, dan derajat berat/kritis (Burhan *et al.*, 2020). Adapun pembagian tahapan tatalaksana tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.

II.3 Hipertensi

II.3.1 Definisi dan Kriteria Hipertensi

Hipertensi merupakan sebuah kondisi di mana tekanan darah pasien menyentuh ambang batas (Katzung, 2018). Sebagaimana yang telah ditetapkan dalam *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*, batas tekanan darah sebelum hipertensi yaitu 140/90 mmHg. Selengkapnya, tekanan darah dapat diklasifikasikan menjadi normal yang ditunjukkan oleh tekanan darah sistolik 120 mmHg dan diastolik 80 mmHg, prehipertensi (120-139/80-89 mmHg), hipertensi yang terdiri dari dua tahap: hipertensi derajat 1 (140–159/90–99 mmHg), dan hipertensi derajat 2, (160/100 mmHg). Penegakan diagnosis dapat dilakukan melalui pengukuran tekanan darah oleh tenaga kesehatan sesuai prosedurnya (Lukito, *et al.*, 2021).

Hipertensi adalah sebuah penyakit tidak menular dan merupakan faktor risiko terhadap kerusakan organ penting seperti otak, jantung, ginjal, retina, pembuluh darah besar (aorta) dan pembuluh darah perifer. Hipertensi

menjadi ancaman kesehatan masyarakat karena potensinya yang mampu mengakibatkan kondisi komplikasi seperti stroke, penyakit jantung koroner, dan gagal ginjal. Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dapat dibagi menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan sekunder (Katzung, 2018; Suling, 2018).

II.3.1.1 Hipertensi primer

Hipertensi primer, yang juga disebut sebagai hipertensi esensial, ditandai dengan peningkatan tekanan darah kronis karena etiologi yang tidak diketahui. Hipertensi primer meliputi 90% kasus hipertensi di praktik klinik, mengingat sebagian besar pasien hipertensi tidak mempunyai etiologi yang dapat dikenali dan bukti klinis. Berbagai faktor lingkungan, seperti merokok, status sosial ekonomi, stres, diet garam tinggi, obesitas dan kekurangan vitamin D telah terbukti memainkan peran dalam patogenesis hipertensi primer (Katzung, 2018; Suling, 2018).

II.3.1.2 Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya dapat ditentukan melalui tanda-tanda di antaranya kelainan pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid (hipertiroid), dan penyakit kelenjar adrenal (hiperaldosteronisme). Hipertensi sekunder terjadi pada 10% kasus hipertensi di praktik klinik. Hipertensi sekunder dicurigai jika hipertensi terjadi pada usia di bawah 40 tahun, tekanan darah meningkat tiba-tiba (hingga 180/110 mmHg disertai tanda papilledema dan/atau perdarahan retina), atau tidak memberikan respons yang baik terhadap terapi. Kecurigaan terhadap hipertensi sekunder mengindikasikan pemeriksaan terhadap keberadaan penyakit yang meningkatkan tekanan darah tersebut (Suling, 2018).

II.3.2 Epidemiologi dan Prevalensi Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab utama kematian prematur di dunia. Prevalensi hipertensi meningkat tajam sejak dasawarsa lalu dan akan terus meningkat. Menurut data WHO, dua pertiga penderita hipertensi berada di negara-negara berkembang di mana penyakit jantung dan stroke sebagai akibat hipertensi terjadi pada penderita dengan usia yang lebih muda. Sebagian besar penderita tidak menyadari bahwa dirinya mengidap hipertensi, tidak berobat secara tuntas, atau bahkan tidak berobat sama sekali (Suling, 2018).

WHO mengestimasi saat ini prevalensi hipertensi secara global sebesar 22% dari total penduduk dunia. Wilayah Afrika memiliki prevalensi tertinggi sebesar 27%. Asia Tenggara berada di posisi ke-3 dengan

prevalensi sebesar 25% terhadap total penduduk. WHO juga memperkirakan 1 di antara 5 orang perempuan di seluruh dunia memiliki hipertensi, sedangkan pada laki-laki lebih besar yaitu 1 di antara 4 (Pusdatin, 2019).

Prevalensi hipertensi di Indonesia mengacu pada riset-riset kesehatan dasar yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan. Terjadi penurunan prevalensi hipertensi di Indonesia dari semula 31,7% pada tahun 2007 menjadi 25,8% dilaporkan pada tahun 2013. Namun, kembali meningkat pada Riskesdas tahun 2018 yaitu sebanyak 34,11% (Suling, 2018).

Peningkatan prevalensi hipertensi berdasarkan cara pengukuran juga terjadi di hampir seluruh provinsi di Indonesia. Peningkatan prevalensi tertinggi terdapat di Provinsi DKI Jakarta sebesar 13,4%, Kalimantan Selatan sebesar 13,3%, dan Sulawesi Barat sebesar 12,3%. Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa Provinsi Kalimantan Selatan memiliki prevalensi tertinggi sebesar 44,13% diikuti oleh Jawa Barat sebesar 39,6%, Kalimantan Timur sebesar 39,3%. Provinsi Papua memiliki prevalensi hipertensi terendah sebesar 22,2%. Adapun Sulawesi Selatan menempati urutan ke-13 sebesar 31,68% (Pusdatin, 2019).

II.3.3 Faktor Risiko Hipertensi

II.3.3.1 Demografi pasien

Riwayat keturunan memberikan pengaruh besar terhadap risiko seseorang mengembangkan hipertensi. Faktor lain yaitu usia dan jenis kelamin, di mana seiring berjalannya usia seseorang semakin rentan terkena hipertensi. Laki-laki memiliki prevalensi yang sedikit lebih tinggi daripada

perempuan, namun pada usia >65, perempuan memiliki kemungkinan yang lebih tinggi (Go *et al.*, 2013). Terdapat hipotesis bahwa wanita premenopause memiliki estrogen yang dapat melindungi dari hipertensi (Friedman, 2016).

II.3.3.2 Metabolik dan endokrin

Risiko hipertensi lebih tinggi disebabkan karena adanya gangguan metabolik atau endokrin dalam tubuh seseorang. Dislipidemia dapat merusak mikrovaskular ginjal, studi Framingham juga menyatakan bahwa kadar kolesterol adalah prediktor kuat morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Obesitas dan diabetes juga merupakan faktor risiko, di mana terdapat perubahan fisiologis yang disebabkan oleh kelebihan berat badan dan diabetes, tepatnya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, aktivasi saraf simpatetik dan sistem RAA, serta perubahan fisik ginjal (Suling, 2018). Kurangnya aktivitas fisik juga merupakan faktor risiko, di mana hal ini dapat berujung pada obesitas dan berbagai masalah metabolik lain (Friedman, 2018).

II.3.3.3 Stres

Seseorang yang dalam keadaan stres akan memproduksi epinefrin dan norepinefrin ke dalam darah yang akan mengaktivasi sistem RAA dan akhirnya meningkatkan tekanan darah. Terdapat beberapa kondisi psikososial yang diteliti terlibat dalam faktor risiko hipertensi, di antaranya adalah gangguan cemas dan pola kepribadian individu (Jadhav *et al.*, 2014).

II.3.3.4 Nutrisi dan Kebiasaan

Mengonsumsi bahan makanan atau minuman yang mengandung terlalu banyak natrium dan/atau tidak cukup kalium akan menyebabkan ketidakseimbangan cairan dalam sel yang berujung pada peningkatan tekanan darah. Konsumsi destruktif seperti rokok dan alkohol juga merupakan faktor risiko penting. Merokok mengaktifkan rantai reaksi aktivasi radikal bebas atau oksidan lain di dalam rokok dan berakibat pada akselerasi proses aterosklerosis. Nikotin, yang merupakan agonis adrenergic menstimulasi sistem saraf simpatetik, peningkatan katekolamin, tekanan darah sistolik, dan denyut jantung (Suling, 2018). Kadar alkohol tinggi mempengaruhi sistem RAA dengan meningkatkan aktivitas renin plasma, yang akan berakhir pada stimulasi aldosterone dan sekresi vasopresin (Tasnim *et al.*, 2020).

II.3.4 Tatalaksana Hipertensi

II.3.4.1 Intervensi Pola Hidup

II.3.4.1.1 Pembatasan konsumsi garam

Konsumsi garam berlebih meningkatkan tekanan darah dan prevalensi hipertensi. Dianjurkan konsumsi natrium tidak lebih dari 2 gram/hari (satu sendok teh garam dapur), serta menghindari makanan dengan kandungan garam tinggi (Lukito, *et al.*, 2021).

II.3.4.1.2 Perubahan pola makan

Penderita hipertensi harus menjaga asupan nutrisi yang seimbang, seperti sayuran, buah, kacang-kacangan, gandum, ikan, produk susu rendah

lemak, minyak zaitun, dan lain-lain. Disarankan menghindari konsumsi asam lemak jenuh (Lukito, *et al.*, 2021).

II.3.4.1.3 Berat badan ideal

Menjaga berat badan tetap ideal adalah upaya untuk menghindari obesitas. Berat badan ideal yaitu IMT 18,5 – 22,9 kg/m² (Lukito, *et al.*, 2021).

II.3.4.1.4 Olahraga teratur

Olahraga merupakan upaya dalam menurunkan risiko dan mortalitas kardiovaskular. Hal ini dapat bermanfaat dalam pencegahan dan juga pengobatan hipertensi. Disarankan untuk berolahraga dengan intensitas sedang seperti berjalan, *jogging*, bersepeda, atau berenang selama 30 menit/hari, 5-7 hari/ minggu (Lukito, *et al.*, 2021).

II.3.4.1.5 Menghentikan Konsumsi rokok dan alkohol

Rokok dan alkohol merupakan faktor risiko vaskular dan berbagai penyakit berbahaya lainnya. Edukasi dalam hal ini dapat membantu untuk mengurangi paparan pada perokok pasif yang sama bahayanya (Lukito, *et al.*, 2021).

II.3.4.2 Terapi Farmakologis

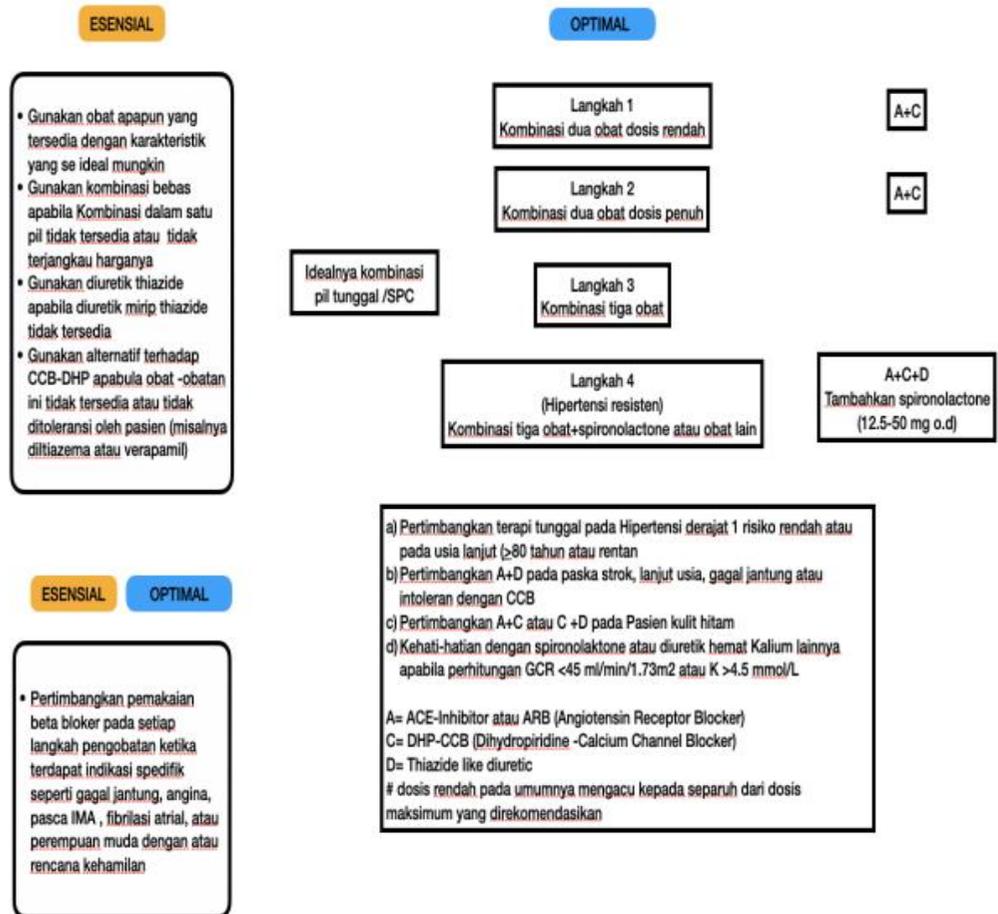
Strategi pengobatan pada penatalaksanaan hipertensi adalah dengan menggunakan terapi obat kombinasi pada sebagian besar pasien, dengan tujuan utama untuk mencapai target tekanan darah. Agen antihipertensi bekerja pada satu atau lebih lokasi anatomis kontrol tekanan darah, dan masing-masing memberikan efek yang berlawanan terhadap mekanisme normal dari regulasi tekanan darah. Berdasarkan mekanisme kerja

umumnya, terdapat lima golongan utama obat antihipertensi yaitu inhibitor RAS (*Renin-Angiotensin System*), vasodilator, antagonis adrenoreseptor, agen simpatoplegik, dan diuretik (Katzung, 2018). Rincian golongan obat tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Algoritma tatalaksana hipertensi direkomendasikan dengan inisiasi kombinasi dua obat. Kombinasi dua obat yang sering digunakan yaitu Inhibitor RAS dengan CCB atau diuretik, penambahan kombinasi diuretik bila TD tidak terkontrol. Bila terdapat indikasi spesifik seperti angina, pasca infark miokard akut, gagal jantung, dan untuk kontrol denyut jantung, dapat menggunakan kombinasi beta bloker dengan diuretik atau golongan lain. Pertimbangan monoterapi diberikan kepada pasien derajat 1 dengan risiko rendah, pasien dengan TD normal-tinggi dan berisiko sangat tinggi, pasien geriatrik (≥ 80 tahun) (Lukito, *et al.*, 2021).

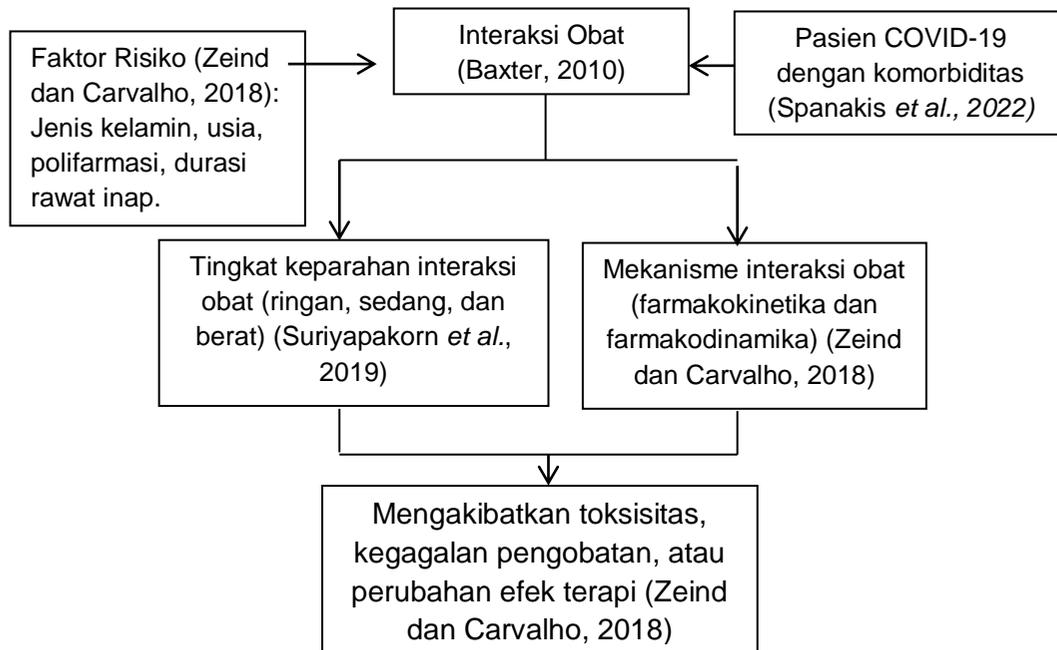
Tabel 1. Golongan Obat Antihipertensi

Golongan	Kelas, Nama obat	Mekanisme
Inhibitor RAS	<i>ACEi (Angiotensin Converting Enzyme inhibitor):</i> Captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipiril, dll..	Menghambat konversi enzim peptidil dipeptidase; menginaktivasi bradikinin yang merupakan vasodilator poten sehingga menghambat degradasinya, keduanya bertujuan untuk memberikan efek vasodilatasi.
	<i>ARB (Angiotensin Receptor Blocker):</i> Candesartan, eprosartan, losartan, telmisartan, valsartan, dll..	Memblokir langsung angiotensin II berikatan dengan reseptornya; menghambat aksi angiotensin di mana terdapat enzim lain yang tidak berada dalam inhibisi <i>ACEi</i> dalam memproduksi angiotensin II.
Vasodilator	<i>CCB (Calcium channel blocker):</i> dihidropirin seperti amlodipin, felodipin, nifedipin, dan non-dihidropirin seperti diltiazem dan verapamil.	Menghambat pengangkutan kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah dan miokardium, mengakibatkan penghambatan dalam rantai reaksi eksitasi-kontraksi sehingga memberikan efek relaksasi; melebarkan arteri koroner. Memberikan efek dilatasi pada arteriol
	<i>Direct Vasodilator:</i> hidralazin dan natrium nitroprusida; minoxidil dan diazoksida; fenoldopam.	namun dengan mekanisme berbeda tiap obat, yaitu merilis nitogen oksida (NO); membuka kanal kalium otot polos agar meningkatkan permeabilitas kalium; atau sebagai agonis reseptor dopamin.
Antagonis Adreno-reseptor	Alfa bloker: doxazosin, prazosin, dan terazosin.	Memblokir reseptor adrenergik alfa dan menyebabkan dilatasi pada arteri dan vena.
	Beta bloker: kardioselektif seperti atenolol, bisoprolol, metoprolol, dan nebivolol, serta non-kardioselektif seperti propranolol.	Menghambat neurotransmitter adrenergik beta dari reseptornya dan mengakibatkan berbagai relaksasi termasuk vasodilatasi.
Agen Simpatoplegik	Sentral: metildopa dan klonidin.	Mengurangi aliran simpatetik dari pusat motorik di batang otak.
Diuretik	Thiazid: hidroklorotiazid dan indapamide.	Meningkatkan ekskresi natrium dan air dengan cara menghambat penyerapan natrium di tubulus distal ginjal.
	Loop: furosemide dan torsemid.	Menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di lengkung Henle dan tubulus distal; meningkatkan ekskresi air, natrium, klorida, magnesium, kalium, dan kalsium.
	Hemat kalium: spironolakton, eplerenon, kanrenon, dll..	Menghambat absorpsi natrium di ginjal sambil menghemat ion kalium dan hidrogen.
Sumber: Katzung, 2018; Lukito <i>et al.</i> 2021; Vallerand <i>et al.</i> , 2015.		



Gambar 3. Algoritma Tatalaksana Hipertensi (Lukito, *et al.*, 2021)

II.4 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

Interaksi obat merupakan fenomena di mana efek dari suatu obat diubah oleh obat lain, makanan, minuman, atau zat kimia lain yang dikonsumsi secara bersamaan (Baxter, 2010). Interaksi obat dapat disebabkan oleh beberapa faktor, di antaranya adalah demografi pasien, asupan nutrisi, disfungsi organ, status metabolik dan endokrin, genetik, kondisi medis akut, karakteristik obat, dan lain-lain (Zeind dan Carvalho, 2018). Faktor risiko yang dipelajari dalam penelitian ini yaitu demografi pasien yang meliputi jenis kelamin dan usia, serta faktor lain yang meliputi polifarmasi dan durasi rawat inap. Pasien COVID-19 yang juga memiliki penyakit penyerta menerima lebih banyak terapi farmakologis sehingga menyebabkan polifarmasi. Hal ini merupakan salah satu faktor risiko yang dapat berujung kepada terjadinya interaksi obat (Spanakis et al., 2022).

Interaksi obat dibedakan berdasarkan tingkat keparahannya ke dalam tiga kelompok yaitu *minor*, *moderate*, dan *major*. Interaksi dengan tingkat keparahan *minor* (ringan) berarti efek yang ditimbulkan terbatas dan umumnya hanya meliputi peningkatan frekuensi atau efek samping yang mana tidak diperlukan penyesuaian tambahan pada pengobatannya. Tingkat *moderate* (sedang) berarti efek yang ditimbulkan dapat memperburuk kondisi pasien dan/atau membutuhkan beberapa penyesuaian dalam pengobatan. Tingkat *major* (berat) berarti efek yang ditimbulkan dapat mengancam nyawa dan membutuhkan penanganan medis khusus untuk meminimalisir atau mencegah kejadian tidak diharapkan pada pasien (Armahizer, *et al.*, 2013). Adapun menurut mekanisme, interaksi obat dibedakan menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika. Interaksi farmakokinetika yaitu interaksi yang menyebabkan gangguan pada absorpsi, distribusi, metabolisme, dan/atau ekskresi dari suatu obat. Sedangkan interaksi farmakodinamika terjadi ketika efek suatu obat diubah oleh obat lain yang bekerja pada tempat yang sama. Interaksi obat berisiko mengakibatkan toksisitas, kegagalan pengobatan, atau perubahan efek terapi (Zeind dan Carvalho, 2018).