

**DRUG INTERACTION STUDY ON HOSPITALIZED CONGESTIVE  
HEART FAILURE (CHF) PATIENT WITH CO-MORBIDITIES AT RSUD  
SARAS HUSADA PURWOREJO ON 2013**

*Dian Puspitawarni, Indriastuti Cahyaningsih*

Pharmacy Department, Faculty of Medicine and Health Sciences  
University of Muhammadiyah Yogyakarta  
*dianpuspita36@gmail.com*

**ABSTRACT**

*Congestive Heart Failure (CHF)* and its co-morbidities diseases require intensive therapy management. Using of variety drugs can cause drug interactions. This study aims to verify and to describe the use of drug and to assess the potential drug interaction in hospitalized congestive heart failure patient with co-morbidities at RSUD Saras Husada Purworejo on 2013.

This research used descriptive non-experimental method. Collecting data was performed retrospectively from medical records in hospitalized CHF patients with co-morbidities at RSUD Saras Husada Purworejo on 2013. The sample in this study was 25 CHF patients with co-morbidities and was taken by simple random sampling technique. Evaluation of drug interactions conducted through the literature search from Drug Interaction Facts by Tatro in 2010 and Stockley's Drug Interaction by Stockley in 2010. Drug interactions were analyzed based on the mechanism of interaction, onset, severity level, interaction documentation and level of significance.

The results showed, the drug in CHF patients with co-morbidities mostly used 4-drug combinations with a percentage of 32%. Analysis of drug interactions, theoretically showed that all of patients (100%) experienced drug interactions. There were 18 events (19,78%) of pharmacokinetic interaction, 58 events (63,74%) of pharmacodynamics interactions and unknown mechanisms of interaction 15 events (16,48%). Based on the onset; slow onset interaction occurred in 72 events (79,12%) and fast onset occurred in 10 events (10,89%). Based on severity level; mayor severity level occurred in 35 events (38,46%), moderate severity level occurred in 22 events (24,17%), and minor severity level occurred in 25 events (24,47%). Based on interaction documentation; established documentation occurred in 1 event (1,09%), probable documentation occurred in 33 events (36,26%), suspected documentation occurred in 16 events (17,58%) and possible documentation occurred in 32 events (35,16%). Based on the significance level showed interaction significance level 1 occurred in 35 events (38,46%), significance level 2 occurred in 8 events (8,79%), significance level 3 occurred in 7 events (7,69%), significance level 4 occurred in 14 events (15,38%), and significance level 5 occurred in 18 events (19,78%).

**Key word:** Congestive Heart Failure, drug interactions, comorbidities

## PENDAHULUAN

*Congestive Heart Failure* (CHF) merupakan salah satu penyebab utama peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Hal tersebut berkaitan dengan meningkatnya jumlah hospitalisasi pasien gagal jantung, angka kematian yang berhubungan dengan gagal jantung, serta membesarnya biaya yang diperlukan dalam pengobatan dan penanganan gagal jantung (Irnizarifka, 2011). Penyakit gagal jantung Di Indonesia meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Kemenkes RI, 2013)

Pasien CHF biasanya menderita penyakit penyerta, sehingga menyebabkan polifarmasi (Widmer, 2011). Pemberian beberapa obat sekaligus (polifarmasi) dapat menyebabkan perubahan secara farmakokinetik dan farmakodinamik, hal ini disebabkan karena adanya interaksi obat (Fradgley, 2003). Interaksi obat merupakan salah satu *Drug Related Problem* yang hingga kini masih banyak ditemui di lapangan. Menurut hasil penelitian oleh Yasin, *et al.*,

mengenai Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2005 menunjukkan interaksi obat potensial pada pasien rawat inap sebesar 90% dan pasien rawat jalan sebesar 99,21% (Yasin, *et al.*, 2008).

Berdasarkan data tingginya prevalensi kasus CHF dan banyaknya obat yang harus dikonsumsi yang berpotensi menyebabkan interaksi obat, maka dibutuhkan penelitian mengenai kejadian interaksi obat pada terapi CHF.

## METODOLOGI

### Bahan dan Alat Penelitian

Alat penelitian berupa lembar pengumpul data dan buku referensi interaksi obat (*Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley tahun 2006 dan *Drug Interaction Facts* oleh Tatro tahun 2010). Bahan penelitian adalah berkas rekam medis pasien

### Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *simple random sampling*

untuk mendapatkan 25 rekam medis pasien rawat inap. Analisis data dilakukan secara deskriptif. Sampel yang diambil adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi: pasien dengan diagnosis CHF dengan penyakit penyerta, menjalani pengobatan CHF di Instalasi Rawat Inap RSUD Saras Husada Purworejo tahun 2013, dan rekam medis pasien lengkap.

**Analisis Data**

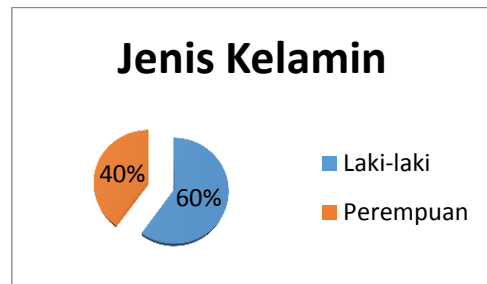
Data yang diperoleh dianalisis dengan metode deskriptif non analitik dan dikelompokkan menjadi:

1. Karakteristik pasien meliputi, jenis kelamin, usia dan penyakit penyerta.
2. Identifikasi interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi, onset, tingkat keparahan, dokumentasi interaksi obat dan level signifikansi.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Karakteristik Jenis Kelamin Pasien**

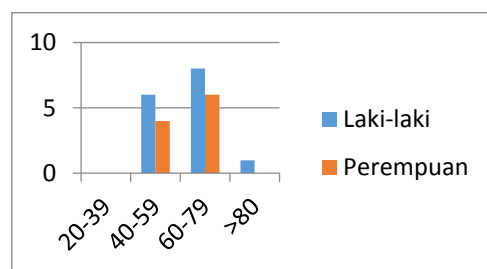
Berdasarkan data pada Gambar 1 menunjukkan sebanyak 60% pasien CHF adalah laki-laki, dan 40% sisanya adalah perempuan.



Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin

Jenis kelamin laki-laki memiliki resiko gagal jantung dua kali lebih besar dari pada perempuan pada usia 55-64 tahun (Pugsley, 2005). Pada perempuan sebelum menopause resiko terkena gagal jantung lebih kecil. Hal ini dikarenakan pembuluh darah perempuan dilindungi oleh hormon estrogen. Hormon ini dapat meningkatkan rasio *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL) (Soeharto, 2005).

**Karakteristik Usia Pasien**



Gambar 2. Distribusi Usia

Data pada Gambar 2 menunjukkan bahwa kelompok usia yang paling banyak mengalami gagal jantung dengan penyakit penyerta

adalah pada kelompok usia 60-79 tahun. Hal ini diduga terjadi karena adanya peningkatan usia yang merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan peningkatan resiko gagal jantung dan resiko tersebut dapat terjadi secara

signifikan pada usia 65-74 tahun (Kemenkes RI, 2013).

**Karakteristik Penyakit Penyerta Pasien**

Berdasarkan data pada Tabel 1 penyakit penyerta yang paling banyak adalah *ischemic heart disease* (IHD).

**Tabel 1.** Distribusi Penyakit Penyerta

Penyakit Penyerta	Jumlah
Penyakit Kardiovaskuler	
- <i>Ischemic Heart Disease</i> (IHD)	11
- <i>Atrial Fibrillation</i> (AF)	2
- <i>Old Miokard Infarc</i> (OMI)	3
- <i>Hypertensive Heart Disease</i> (HHD)	1
- <i>Left Bundle Branch Block</i> (LBBB)	2
- Hipertensi	2
- Kardiomegali	2
- <i>Atrial Septal Defect</i> (ASD)	1
Penyakit Ginjal	
- <i>Acute Renal Failure</i> (ARF)	1
- <i>Chronic Kidney Disease</i> (CKD)	1
Penyakit Saluran Pencernaan	
- Dyspepsia	3
- Gastroenteritis	1
Penyakit Saluran Pernafasan	
- PPOK	2
- Asma Bronkhial	1
- Dyspnea	1
Penyakit Hepar	
- Hepatitis Akut	2
Penyakit terkait Endokrin dan Hormon	
- Diabetes Melitus (DM)	3
- Hipertiroid	1
Lainnya	
- Anemia	1
- <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (SIRS)	1
- Hemoroid	1
- Hiperurisemia	1
- <i>Inflammatory Back Pain</i> (IBP)	1
- Febris	1

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

IHD merupakan penyebab gagal jantung (Remme, 2000), selain

itu hipertensi dan DM juga merupakan penyebab gagal jantung

(Hunt, *et al.*, 2005). Hipertensi berperan langsung terhadap perkembangan CHF pada banyak pasien, terutama geriatrik yaitu sekitar dua per tiga pasien CHF menderita hipertensi (Parker, *et al.*, 2008). Diabetes merupakan faktor

resiko terjadinya penyakit arteri koroner, oleh karena itu mempunyai peranan penting dalam perkembangan CHF (Parker, *et al.*, 2008).

**Gambaran Penggunaan Obat CHF**

**Tabel 2.** Gambaran Penggunaan Obat CHF

No	Penggunaan Obat	Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Pasien	Total Pasien	Persentase (%)
1	Kombinasi 2 Obat	Glikosida Jantung +Diuretik	Digoxin+Furosemide	1	1	4
		Diuretik+Nitrat+Antiplatelet	Furosemide+ISDN+Aspirin	1		
2	Kombinasi 3 Obat	Diuretik+Nitrat+Antikoagulan	Furosemide+ISDN+CPG	1	5	20
		Diuretik+Glikosida jantung+Nitrat	Furosemide+Digoxin+ISDN	1		
		Diuretik+Glikosida jantung+Antiplatelet	Furosemide+Digoxin+Aspirin	1		
		Diuretik+CCB+ACEi	Furosemide+Amlodipin+Captopril	1		
		Diuretik+Nitrat+Antiplatelet+Antikoagulan	Furosemide+ISDN+Aspirin+CPG	3		
3	Kombinasi 4 Obat	Diuretik+Glikosida jantung+Nitrat+Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+ISDN+CPG	2	8	32
		Diuretik+Glikosida jantung+Nitrat+Antiplatelet	Furosemide+Digoxin+ISDN+Aspirin	1		
		Diuretik+Glikosida jantung+ACEi+ARB	Furosemide+Digoxin+Captopril+Valsartan	1		
		Diuretik+Nitrat+Antiplatelet+ARB	Furosemide+ISDN+Aspirin+Telmisartan	1		
4	Kombinasi 5 Obat	Diuretik+Glikosida jantung+Nitrat+Antikoagulan+Antiplatelet	Furosemide+Digoxin+ISDN+Warfarin+ Aspirin	1	4	16
		Diuretik+Glikosida Jantung+Nitrat+Antiplatelet+Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+ISDN+Aspirin+ CPG	3		
		Diuretik+Glikosida jantung+Antagonis aldosteron+Nitrat+Antiplatelet+Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+Spirololacton+ ISDN+Aspirin+CPG	2		
5	Kombinasi 6 Obat	Diuretik+Glikosida jantung+ARB+Nitrat+Antiplatelet+Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+Valsartan+ISDN+ Aspirin+CPG	2	6	24
		Diuretik+Glikosida jantung+ACEi+Nitrat+Antiplatelet+Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+Captopril+ISDN+ Aspirin+CPG	1		
		Diuretik+Glikosida jantung+β-blocker+ACEi+Nitrat+Antiplatelet	Furosemide+Digoxin+Bisoprolol+Captopril+ISDN+Aspirin	1		
6	Kombinasi 7 Obat	Diuretik+Glikosida jantung+ARB+ACEi+Nitrat+Antiplatelet+ Antikoagulan	Furosemide+Digoxin+Losartan+Captopril+ISDN+Aspirin+CPG	1	1	4

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

Berdasarkan data pada Tabel 2 bahwa penggunaan obat CHF pada pasien CHF dengan penyakit penyerta adalah kombinasi 2 obat sebanyak 1 pasien (4%), kombinasi 3 obat sebanyak 5 pasien (20%), kombinasi 4 obat sebanyak 8 pasien (32%), kombinasi 5 obat sebanyak 4 pasien (16%), kombinasi 6 obat sebanyak 6 pasien (24%), dan kombinasi 7 obat sebanyak 1 pasien (4%). Berdasarkan *The Benefit/Risk Ratio: A Handbook for the Rational Use of Potentially Hazardous*

*Drugs* oleh Korting dan Schafer-Korting (2008) menyatakan bahwa kombinasi akan meningkatkan potensi komplikasi karenanya diperlukan rasionalisasi kombinasi obat.

**Identifikasi Interaksi Obat**

Identifikasi interaksi obat dilakukan dengan buku referensi interaksi obat *Drug Interaction Facts* (2010) *Stockley's Drug Interaction* (2008), serta jurnal-jurnal terkait.

**Analisis Interaksi Berdasarkan Mekanisme**

**Tabel 3.** Gambaran Interaksi Obat CHF Berdasarkan Mekanisme Interaksi

No	Mekanisme Interaksi	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
1	Farmakodinamik	58	63,74
2	Farmakokinetik	18	19,78
3	Tidak Diketahui	15	16,48
	Total	91	100

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

Pada Tabel 3 menunjukkan kejadian interaksi farmakokinetik terjadi sebanyak 18 kejadian (19,78%), kejadian interaksi farmakodinamik sebanyak 58 kejadian (63,73%) dan 15 kejadian interaksi (16,48%) tidak diketahui mekanismenya pada 12 pasien. Interaksi farmakodinamik berarti obat-obat saling berinteraksi pada sistem reseptor/fisiologi yang sama

sehingga terjadi efek aditif/sinergis atau antagonis, sedangkan farmakokinetik terjadi pada sepanjang tahapan perjalanan obat (ADME) (Helm & Quan, 2006).

Penatalaksanaan interaksi obat yang dapat dilakukan adalah menghindari kombinasi obat yang berpotensi menimbulkan interaksi dengan cara memilih obat pengganti yang tidak berinteraksi, penyesuaian dosis obat, pemantauan pasien atau

meneruskan pengobatan seperti sebelumnya jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal atau bila

interaksi tersebut tidak bermakna secara klinis (Fradgley, 2003).

**Analisis Interaksi Berdasarkan Onset**

**Tabel 4.** Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Onset

Onset	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)
Lambat	Digoxin	Captopril	4	72	79,12
	Digoxin	Antasida	3		
	Digoxin	Amiodarone	2		
	Digoxin	Simvastatin	1		
	Digoxin	Pantoprazole	1		
	Digoxin	Omeprazole	1		
	Digoxin	Furosemid	16		
	Meloxicam	Aspirin	1		
	Furosemide	Captopril	5		
	Furosemide	Aspirin	17		
	Spironolakton	Aspirin	1		
	Ceftriaxone	Warfarin	1		
	Clopidogrel	Aspirin	11		
	Warfarin	Aspirin	1		
	Simvastatin	Amiodarone	1		
	Simvastatin	Azitromycin	1		
	Ranitidin	Sulfas Ferrosus	1		
	Amiodarone	Azithromycin	1		
Aspirin	Insulin	1			
Antasida	Aspirin	1			
Pantoprazole	Clopidogrel	1	10	10,98	
Cepat	Digoxin	Albuterol			1
	Digoxin	Spironolakton			2
	Captopril	Aspirin			2
	Bisoprolol	Aspirin			1
	Cefuroxime	Ranitidin			1
	Aminophilin	Metilprednisolon			1
	Gentamisin	Furosemid			1
	Levofloxacin	Sucralfat	1		
Tidak Diketahui	Gentamisin	Digoxin	1	9	9,89
	Losartan	Aspirin	1		
	Valsartan	Aspirin	2		
	Valsartan	Furosemide	3		
	Fondaparinux	Aspirin	1		
Antasida	Azithromycin	1			

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

Data pada Tabel 4 menunjukkan secara teoritik terdapat 72 kejadian (79,12%) onset lambat dan 10 kejadian onset cepat

(10,98%) dan 9 kejadian interaksi tidak diketahui onsetnya (9,89%).

Interaksi obat dengan onset cepat memerlukan penanganan yang segera karena efeknya dapat muncul dalam

waktu 24 jam setelah pemakaian obat, sedangkan pada onset lambat efek muncul dalam hitungan hari sampai minggu (Tatro, 2010).

**Analisis Interaksi Berdasarkan Tingkat Keparahan**

Berdasarkan data pada Tabel 5 menunjukkan secara teoritik terdapat

35 kejadian (38,46%) dengan tingkat keparahan mayor, 22 kejadian (24,17%) dengan tingkat keparahan moderate, 25 kejadian (27,47%) dengan tingkat keparahan minor dan 9 kejadian (9,89%) dengan tingkat keparahan tidak diketahui.

**Tabel 5.** Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Keparahan	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)
Mayor	Digoxin	Amiodarone	2	35	38,46
	Digoxin	Furosemide	16		
	Meloxicam	Aspirin	1		
	Clopidogrel	Aspirin	11		
	Warfarin	Aspirin	1		
	Simvastatin	Amiodarone	1		
	Gentamisin	Furosemide	1		
	Simvastatin	Azithromycin	1		
	Amiodarone	Azithromycin	1		
Moderate	Digoxin	Captopril	4	22	24,17
	Digoxin	Albuterol	1		
	Digoxin	Antasida	3		
	Digoxin	Simvastatin	1		
	Digoxin	Pantoprazole	1		
	Digoxin	Omeprazole	1		
	Digoxin	Spirolakton	2		
	Captopril	Aspirin	2		
	Bisoprolol	Aspirin	1		
	Cefuroxime	Ranitidin	1		
	Warfarin	Ceftriaxone	1		
	Aminophylin	Metilprednisolon	1		
	Levofloxacin	Sucralfat	1		
	Aspirin	Insulin	1		
	Pantoprazole	Clopidogrel	1		
Minor	Furosemide	Captopril	5	25	27,47
	Furosemide	Aspirin	17		
	Spirolakton	Aspirin	1		
	Ferrous Sulfat	Ranitidin	1		
	Aspirin	Antasida	1		
Tidak Diketahui	Gentamisin	Digoxin	1	9	9,89
	Losartan	Aspirin	1		
	Valsartan	Aspirin	2		
	Valsartan	Furosemide	3		
	Fondaparinux	Aspirin	1		
Antasida	Azithromycin	1			

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)



Interaksi yang termasuk dalam tingkat keparahan mayor terdapat kemungkinan dapat menyebabkan kerusakan permanen. Interaksi yang termasuk dalam tingkat keparahan *moderate* diperlukan intervensi/monitoring karena efek dari interaksi dengan tingkat

*moderate* mungkin dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien. Interaksi yang termasuk dalam tingkat keparahan minor memiliki efek interaksi ringan (Baillie, 2004).

**Analisis Interaksi Berdasarkan Dokumentasi Interaksi**

**Tabel 6.** Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Kejadian Interaksi Obat

Dokumentasi	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)			
<i>Established</i>	Warfarin	Aspirin	1	1	1,09			
	Digoxin	Amiodarone	2					
	Clopidogrel	Aspirin	11					
	Simvastatin	Azithromycin	1					
<i>Probable</i>	Levofloxacin	Sucralfat	1	33	36,26			
	Aspirin	Insulin	1					
	Aspirin	Antasida	1					
	Digoxin	Furosemid	16					
	Digoxin	Spirolakton	2					
	Captopril	Aspirin	2					
	Bisoprolol	Aspirin	1					
<i>Suspected</i>	Meloxicam	Aspirin	1	16	17,58			
	Furosemide	Captopril	5					
	Spirolakton	Aspirin	1					
	Warfarin	Ceftriaxone	1					
	Simvastatin	Amiodarone	1					
	Gentamisin	Furosemide	1					
	Amiodarone	Azythromycin	1					
	Digoxin	Captopril	4					
	Digoxin	Albuterol	1					
	Digoxin	Antasida	3					
	Digoxin	Simvastatin	1					
<i>Possible</i>	Digoxin	Pantoprazole	1	32	35,16			
	Digoxin	Omeprazole	1					
	Cefuroxime	Ranitidin	1					
	Aminophylin	Metilprednisolon	1					
	Ferrous Sulfat	Ranitidin	1					
	Furosemide	Aspirin	17					
	Pantoprazole	Clopidogrel	1					
	Gentamisin	Digoxin	1					
	Losartan	Aspirin	1					
	Tidak Diketahui	Valsartan	Aspirin			2	9	9,89
		Valsartan	Furosemide			3		
Fondaparinux		Aspirin	1					
Antasida		Azithromycin	1					

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

Berdasarkan data pada Tabel 6 menunjukkan secara teoritik terdapat 1 kejadian (1,09%) dengan dokumentasi interaksi *established*, 33 kejadian (36,26%) dengan dokumentasi interaksi obat *probable*, 16 kejadian (17,58%) dengan dokumentasi interaksi obat

*suspected*, 32 kejadian (35,16%) dengan dokumentasi interaksi obat *possible*, dan 9 kejadian (9,89%) dengan dokumentasi kejadian tidak diketahui.

**Analisis Interaksi Berdasarkan Level Signifikansi**

**Tabel 7.** Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Level Signifikansi	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)
1	Digoxin	Amiodarone	2	35	38,46
	Digoxin	Furosemide	16		
	Meloxicam	Aspirin	1		
	Clopidogrel	Aspirin	11		
	Warfarin	Aspirin	1		
	Simvastatin	Amiodarone	1		
	Gentamisin	Furosemide	1		
	Simvastatin	Azythromicin	1		
	Amiodarone	Azythromicin	1		
2	Digoxin	Spirolakton	2	8	8,79
	Captopril	Aspirin	2		
	Bisoprolol	Apirin	1		
	Warfarin	Ceftriaxone	1		
	Levofloxacin	Sucralfat	1		
	Aspirin	Insulin	1		
3	Furosemide	Captopril	5	7	7,69
	Spirolakton	Aspirin	1		
	Aspirin	Antasida	1		
4	Digoxin	Captopril	4	14	15,38
	Digoxin	Albuterol	1		
	Digoxin	Antasida	3		
	Digoxin	Simvastatin	1		
	Digoxin	Omeprazole	1		
	Digoxin	Pantoprazole	1		
	Cefuroxime	Ranitidin	1		
	Aminophylin	Metilprednisolon	1		
	Pantoprazole	Clopidogrel	1		
5	Furosemide	Aspirin	17	18	19,78
	Ferrous Sulfat	Ranitidin	1		
Tidak Diketahui	Gentamisin	Digoxin	1	9	9,89
	Losartan	Aspirin	1		
	Valsartan	Aspirin	2		
	Valsartan	Furosemide	3		
	Fondaparinux	Aspirin	1		
	Antasida	Azithromycin	1		

(Sumber: Data primer yang diolah, 2015)

Pada tabel 7 terlihat bahwa sebagian besar interaksi adalah interaksi level signifikansi 1 yang berarti interaksi bersifat berat atau berbahaya dan terdokumentasi dengan baik. Perlu tindakan khusus untuk mengatasi interaksi level signifikansi 1.

Interaksi obat potensial yang paling banyak terjadi adalah interaksi furosemide dengan digoxin yakni sebanyak 16 kejadian (level signifikansi 1). Furosemide dapat menghambat penyerapan kembali natrium dan klorida pada tubulus distal dan lengkung Henle (Behrman, 2006), sedangkan digoxin digunakan untuk memperbaiki kontraktilitas jantung (Stringer, 2005). Untuk mengatasi interaksi yang terjadi diperlukan manajemen terapi yang tepat.

#### **Interaksi Level Signifikansi 1**

Interaksi obat dengan level signifikansi 1 merupakan interaksi yang menghasilkan efek yang akan menyebabkan kerusakan permanen dan dapat menyebabkan kematian (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 10 macam jenis obat yang interaksinya menempati level

signifikansi 1. Jenis interaksi yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi adalah digoxin dan furosemide.

#### **Digoxin dan Furosemide**

Interaksi furosemide dengan digoxin dapat terjadi karena furosemide merupakan diuretik kuat yang dapat mengganggu keseimbangan elektrolit yang merupakan faktor predisposisi dari terjadinya *digitalis-induced arrhythmias*. Onset dari efek ini adalah lambat dengan tingkat keparahan mayor dan terdokumentasi *probable* (Tatro, 2010).

Mekanisme interaksi dari kombinasi furosemide dan digoxin adalah farmakodinamik. Terjadinya peningkatan ekskresi kalium dan magnesium melalui urin dapat mempengaruhi aksi otot jantung. Keadaan hipokalemia akan meningkatkan kepekaan miokard terhadap digoxin. Ikatan digoxin pada  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase akan meningkat apabila konsentrasi kalium ekstraseluler turun (Schmitz & Martin, 2008).

Penatalaksanaan dapat dilakukan dengan melakukan

monitoring terhadap kadar digoxin, kalium dan magnesium saat pemberian obat, memberikan suplemen kalium dan magnesium serta diet pembatasan natrium atau penambahan diuretik hemat kalium yang bertujuan untuk menghindari kehilangan elektrolit (Tatro, 2010).

### **Interaksi Level Signifikansi 2**

Interaksi obat dengan level signifikansi 2 merupakan interaksi yang menghasilkan efek berat atau berbahaya dan memerlukan pengobatan tambahan untuk mengatasi interaksi (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 10 jenis obat yang interaksinya menempati level 2. Jenis interaksi yang memiliki insidensi paling tinggi adalah digoxin dan spironolakton serta aspirin dan captopril.

### **Digoxin dan Spironolakton**

Spironolakton menghambat ekskresi digoxin pada ginjal sehingga menyebabkan peningkatan kadar digoxin dalam serum 25% (Stockley, 2006). Selain itu spironolakton dapat melemahkan efek inotropik positif dari digoxin. Efek inotropik positif dari digoxin dilemahkan oleh efek inotropik

negatif dari spironolakton, sehingga dapat mengganggu beberapa *radioimmunoassay* digoxin dan konsentrasi digoxin palsu meningkat (Tatro, 2010).

Diperlukan penyesuaian dosis digoxin ketika penggunaan bersama spironolakton dan dibutuhkan monitoring kepada pasien serta perhatian terhadap kadar palsu digoxin yang seakan-akan meningkat yang mungkin terjadi karena gangguan dengan *radioimmunoassay*. Selain itu pasien perlu diberikan edukasi untuk memberitahu kepada dokter ketika muncul gejala toksisitas digoxin (Tatro, 2010).

### **Captopril dan Aspirin**

Interaksi kedua obat ini menyebabkan efek *ACE inhibitor* sebagai antihipertensi dan vasodilator menurun (Tatro, 2010). Mekanisme interaksi dari kedua obat ini tidak semua bukti menunjukkan bahwa prostaglandin terlibat dalam efek hipotensi dari *ACE inhibitor* dan aspirin dengan menghambat sintesis prostaglandin, mungkin sebagian berlawanan dengan efek *ACE inhibitor*. Efek menguntungkan

dari ACE *inhibitor* pada gagal jantung dan IHD disebabkan oleh penghambatan pemecahan kinin yang merupakan regulator penting prostaglandin dan sintesis nitrat oxide. Penghambatan tersebut menyebabkan vasodilatasi dan penurunan *afterload*. Aspirin menghambat efek tersebut dengan menghambat siklooksigenase (COX) sehingga sintesis prostaglandin terhambat. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi, penurunan curah jantung dan memburuknya gagal jantung (Stockley, 2006).

Pada pasien yang menggunakan kombinasi obat ini, maka diperlukan monitoring terhadap tekanan darah dan parameter hemodinamik. Jika terjadi efek samping pada hemodinamik, maka dengan menurunkan dosis aspirin sampai kurang dari 100 mg/hari atau dengan memberikan terapi alternatif yaitu antiplatelet non aspirin, atau aspirin dilanjutkan dan ACE *inhibitor* diganti dengan ARB (Tatro, 2010).

### **Interaksi Level Signifikansi 3**

Interaksi obat dengan level signifikansi 3 merupakan interaksi

obat yang menghasilkan efek ringan dan tidak diperlukan pengobatan tambahan untuk mengatasi interaksi (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 5 jenis obat yang interaksinya menempati level 3. Jenis interaksi yang memiliki insidensi paling tinggi adalah furosemide dan captopril.

### **Furosemide dan Captopril**

Furosemide dapat meningkatkan efek ACE *inhibitor*. Hal ini dapat terjadi karena captopril atau obat dari golongan ACE *inhibitor* mampu menghambat produksi angiotensin II, sedangkan diuretik dapat merangsang sekresi renin dan mengaktifkan sistem renin angiotensin aldosterone sehingga memberi efek sinergis dengan menghambat ACE *inhibitor*, sehingga pasien yang menggunakan kombinasi obat ini harus dimonitoring status cairan dan berat badannya secara berkala. Mekanisme interaksi kombinasi obat ini adalah secara farmakodinamik. Onset dari efek ini adalah lambat dengan tingkat keparahan minor. Interaksi obat diduga terjadi, beberapa memiliki data valid, namun masih memerlukan

penelitian lebih lanjut atau terdokumentasi *suspected* (Tatro, 2010).

#### **Interaksi Level Signifikansi 4**

Interaksi dengan level signifikansi 4 merupakan interaksi obat yang menghasilkan efek sedang sampai berat dengan dokumentasi yang sangat terbatas (Tatro, 2010). Obat-obat yang menempati level signifikansi. Jenis interaksi yang memiliki insidensi paling tinggi adalah digoxin dan captopril.

#### **Digoxin dan Captopril**

ACE *inhibitor* dapat meningkatkan atau menurunkan kadar digoxin dalam serum apabila obat tersebut digunakan secara bersama-sama. Klirens renal digoxin dimungkinkan berubah karena berkaitan dengan efek penghambat ACE *inhibitor* itu sendiri yang pada umumnya akan mempengaruhi eliminasi obat pada ginjal melalui beberapa mekanisme, termasuk modifikasi curah jantung, kecepatan filtrasi glomerulus, dan perubahan pada sekresi tubuler. Mekanisme filtrasi glomerulus, dan perubahan pada sekresi tubuler. Mekanisme perubahan farmakokinetik obat

masih belum dapat ditentukan secara pasti, sehingga respon individual pasien terhadap timbulnya interaksi tersebut dimungkinkan terjadi oleh karenanya, perlu dilakukan monitoring timbulnya gejala toksisitas digoxin dan monitoring kadar digoxin dalam plasma (Tatro, 2010).

Penggunaan kombinasi digoxin dengan ACE *inhibitor* telah menunjukkan manfaat pada beberapa pasien CHF, namun dibutuhkan pemantauan terhadap respon klinis dan kadar digoxin mereka. Pasien harus dianjurkan untuk memberitahu dokter jika terjadi tanda-tanda toksisitas digoxin (Tatro, 2010).

#### **Interaksi Level Signifikansi 5**

Interaksi dengan level signifikansi 5 merupakan interaksi yang menghasilkan efek ringan dan kejadian munculnya efek interaksi sangat kecil (Tatro, 2010). Obat-obat yang menempati level signifikansi 5. Jenis interaksi yang memiliki insidensi paling tinggi adalah furosemide dan captopril.

#### **Furosemide dan Aspirin**

Mekanisme interaksi antara furosemide dengan aspirin belum

diketahui secara pasti dengan onset interaksi lambat. Interaksi kedua obat ini dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas (*possible*). Penggunaan secara bersamaan obat ini tidak membutuhkan intervensi klinis, namun pada pasien dengan sirosis dan ascites penggunaan aspirin dalam peringatan (Tatro, 2010).

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

1. Gambaran penggunaan obat gagal jantung pada pasien CHF dengan penyakit penyerta lebih banyak menggunakan 4 kombinasi obat CHF yakni dengan persentase sebesar 32%.
2. Analisis interaksi obat secara teoritik terhadap 25 pasien CHF menunjukkan bahwa 100% pasien mengalami interaksi obat dengan rincian sebagai berikut:
  - a. Berdasarkan mekanismenya yaitu kejadian farmakodinamik sebanyak 58 angka kejadian (63,74%), interaksi farmakokinetik sebanyak 18 kejadian (19,78%), dan 15

kejadian tidak diketahui interaksi (16,48%) tidak diketahui mekanismenya.

- b. Berdasarkan onsetnya yaitu onset lambat sebanyak 72 kejadian (79,12%) dan 10 kejadian (10,89%) dengan onset lambat.
- c. Berdasarkan tingkat keparahannya yaitu interaksi dengan tingkat keparahan mayor sebanyak 35 kejadian (38,46%), tingkat keparahan *moderate* sebanyak 22 kejadian (24,17%) dan tingkat keparahan minor sebanyak 25 kejadian (27,47%).
- d. Berdasarkan dokumentasi kejadian interaksi obatnya yaitu interaksi dengan dokumentasi *established* sebanyak 1 kejadian (1,09%), dokumentasi *probable* sebanyak 33 kejadian (36,26%), dokumentasi *suspected* sebanyak 16 kejadian (17,58%), dan 32 kejadian (35,16%) dengan dokumentasi *possible*.

e. Berdasarkan level signifikansinya yaitu interaksi dengan level signifikansi 1 sebanyak 35 kejadian (38,46%), level signifikansi 2 sebanyak 8 kejadian (8,79%), level signifikansi 3 sebanyak 7 kejadian (7,69%), level signifikansi 4 sebanyak 4 kejadian (15,38%), dan level signifikansi 5 sebanyak 18 kejadian (19,78%).

#### Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya:  
Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai kejadian interaksi obat secara prospektif dengan metode yang disesuaikan.
2. Bagi dokter dan apoteker:  
Perlu peningkatan kerjasama antara apoteker dan tenaga kesehatan dalam menangani interaksi-interaksi obat yang berbahaya.
3. Bagi instansi terkait:  
Pihak RSUD Saras Husada Purworejo agar lebih melengkapi data mengenai

parameter laboratorium dan dosis, serta penulisan perlu diperjelas agar tidak terjadi kesalahan dalam pembacaan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bailie, G. R., Johnson, C. A., Mason, N.A., Peter, W.L.St., 2004, *Medfats Pocket Guide of Drug Interaction*, Second Edition, Middleton: Bone Care International, Nephrology Pharmacy Associated, Inc. Halaman 1-6.
- Behrman, K. A., 2006, *Ilmu Kesehatan Anak*, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta.
- Fradgley, S. J., 2003, *Interaksi Obat, dalam Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Nasional Dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT Alex Media Computindo, Jakarta. Hal: 119-134.
- Helms, R. A., Quan, D. J., 2006, *Textbook of Therapeutics: Drugs and Disease Management*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., and Francis, G.S., Granians, T.G., Jessup, M., Konstam, M.A., 2005, *Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*, *JACC*, Vol. 6, No. 6,



- <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1136917>
- Irnizarifka, 2011, *Buku Saku Jantung Dasar*, Bogor: Ghalia Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013, *Riset Kesehatan Dasar 2013*, <http://depkes.go.id/downloads/riskesdas2013/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf> (diakses 17 Mei 2014).
- Korting, H. C., Schafer-Korting, M., 2008, *The Benefit/Risk Ratio: A Handbook for the Rational Use of Potentially Hazardous Drugs*, CRC Press: Florida.
- Parker, R.B., Rodgers, J.E., and Cavallari, J.H., Heart Failure, dalam Dipiro, J.T., Talbert, L.R., Yee, C.G., Matzke, R.G., Wells, B.G., Posey, M.L., 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> Edition, New York: The McGraw-Hill Companies.
- Pugsley, M. K., 2005, *Cardiac Drug Development Guide*, Springer: New Jersey.
- Remme, W. J., 2000, Overview of The Relationship Between Ischemia and Congestive Heart Failure, *Clin Cardiol* 23(Suppl 4): IV4-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894449>.
- Soeharto, I., 2005, *Pencegahan dan Penyembuhan Penyakit Jantung Koroner Edisi ke-2*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Stockley, 2006, *Stockley's Drug Interaction*, 7<sup>th</sup> Edition The Pharmaceutical Press, London.
- Stringer, J. L., 2005, *Konsep Dasar Farmakologi*, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta.
- Tatro, D. S., 2010, *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, St. Louis Missouri.
- Widmer, F., 2011, Comorbidity in Heart Failure, *Ther Umsch* 68(2): 103-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21271541>.
- Yasin, N.M., Widyastuti, H.T., & Dewi, E.K., 2008, Kajian Interaksi Obat pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Tahun 2005, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Volume 4,1, 15-22, Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.