

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengkaji 50 pasien yang mendapat diagnosa hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan Juni 2009 sampai dengan Desember 2012.

A. Karakteristik Pasien

1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada perempuan yaitu 56% laki-laki dan 44% perempuan.

Tabel 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.

Jenis Kelamin	Jumlah(orang)	Persentase (%)
Laki-laki	28	56
Perempuan	22	44
Total	50	100

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

Penelitian yang dilakukan oleh *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), menyatakan bahwa prevalensi gagal ginjal kronik lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, kulit hitam dan yang didiagnosis dengan hipertensi. Laki-laki dengan gagal ginjal kronik memiliki penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat dibandingkan dengan wanita (Lay et al. 2005).

2. Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

Karakteristik umur pasien pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok umur yaitu kelompok umur 20-40 tahun, kelompok umur 41-60 tahun dan > 60 tahun. Tujuan pembagian umur pasien ini adalah untuk melihat hubungan peningkatan umur terhadap tingkat prevalensi penyakit hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik.

Tabel 4. Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

Umur (tahun)	Jumlah pasien	Persentase (%)
20-40	8	16
41-60	33	66
> 60	9	18
TOTAL	50	100

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

Hasil penelitian menunjukkan kelompok usia yang paling banyak mengalami hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik adalah pada kelompok usia 41-60 tahun yaitu 66 %. Pasien dengan kelompok usia 41-60 tahun dikategorikan sebagai golongan dewasa tua. Bertambahnya usia adalah salah satu faktor yang dapat menyebabkan peningkatan resiko hipertensi dan gagal ginjal kronik. Kelompok usia ini merupakan salah satu pasien resiko tinggi karena adanya perubahan parameter farmakokinetika sebagai akibat proses degeneratif organ tubuh serta adanya penurunan kemampuan fungsi organ tubuh yang menyebabkan golongan dewasa tua ini rentan terhadap penyakit gagal ginjal kronik dan hipertensi (Pai and Conner

B. Gambaran Penggunaan Antihipertensi

Pada tabel 5 dapat dilihat bahwa penggunaan obat tunggal pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik adalah sebanyak 3 pasien (6%), kombinasi 2 obat sebanyak 14 pasien (28%), kombinasi 3 obat sebanyak 27 pasien (54%), kombinasi 4 obat sebanyak 4 pasien (8%), dan kombinasi 5 obat sebanyak 2 pasien (4%).

Tabel 5. Gambaran Penggunaan Antihipertensi

No	Penggunaan Obat	Golongan Obat	Nama obat	Jumlah Pasien	Jumlah pasien	Perse ntase %
1	Obat tunggal	Diuretik	Furosemid	3	4	8
		CCB	Nifedifin	1		
2	Kombinasi dua obat	Diuretik + ACEI	Furosemid + Ramipril	3	15	30
			Furosemid + kaptopril	5		
			Furosemid + lisinopril	1		
		ARB+diuretik	valsartan + Furosemid	4		
		Diuretik+CCB	Furosemid + amlodipin	2		
3	Kombinasi tiga obat	Antagonis aldosteron+ Diuretik+ARB	Valsartan + spironolakton + furosemid.	1	31	62
		Diuretik+Antagonis α 2+ARB	Furosemid + Klonidin + valsartan	4		
		Diuretik+ACEI +antagonis α 2	Furosemid + kaptopril + klonidin	5		
			Furosemid + lisinopril + klonidin	1		
			Furosemid + ramipril + Klonidin	1		
		Diuretik+ARB+ CCB	Furosemid + valsartan + amlodipin	8		
			Furosemid + amlodipin + telmisartan	1		
		Diuretik+CCB+ ACEI	Furosemid + amlodipin + ramipril	3		
			Furosemid + amlodipin+ kaptopril	4		
		Antagonis α 2+ACEI+CCB	Klonidin + kaptopril + nifedipin	2		
Diuretik + ARB + Antagonis α 2	Furosemid + candesartan + Klonidin	1				
Jumlah				50	50	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien menggunakan 3 kombinasi obat antihipertensi untuk menurunkan tekanan darah pasien sampai < 130/80mmHg. Penatalaksanaan hipertensi pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik terbagi dalam pengaturan status cairan dan penggunaan obat antihipertensi (JNC 7, 2008).

Seventh Report of The Joint National Committee on Hypertension Evaluation and Treatment 2008 menyarankan pasien hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik sebagai faktor penyulit menggunakan loop diuretik untuk mengurangi volume cairan. Pasien hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal membutuhkan tiga agen atau lebih antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah < 130/80 mmHg (JNC 7, 2008).

C. Analisis dan Evaluasi Interaksi Obat Antihipertensi

Analisis interaksi obat pada pasien dilakukan dengan menghitung persentase kejadian interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi, level keparahan, onset interaksi, dokumentasi interaksi dan signifikansi.

Analisis Interaksi obat secara teoritik terhadap 50 pasien ditemukan 31 pasien (62%) mengalami interaksi obat, sedangkan 19 Pasien (38%) tidak mengalami interaksi, adapun jumlah kejadian interaksi sebanyak 42, dengan 12 macam interaksi obat.

1. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Kejadian interaksi farmakodinamik sebanyak 22 kejadian (52,4%)

pada 21 pasien (55,26%) kejadian interaksi farmakokinetik sebanyak 7

kejadian (16,7%), pada 7 pasien (18,42%) dan 13 kejadian interaksi (31%) tidak diketahui mekanismenya pada 10 pasien (26,31%).

Tabel 6. Gambaran Interaksi Obat Antihipertensi Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Obat A	Obat B	Mekanisme Interaksi		
		FK	FD	Tidak diketahui
Valsartan	Spirolakton		1	
kaptopril	Allopurinol			2
Furosemid	Kaptopril		11	
Furosemid	Ramipril		6	
Furosemid	Lisinopril		2	
Furosemid	Digoksin		2	
Kaptopril	Digoksin			1
Amlodipin	Digoksin	2		
Nifedipin	Klonidin	5		
Furosemid	Asetosal (Asam asetil salisilat)			7
Furosemid	Aminofillin			1
Kaptopril	Klonidin			2
Total		7	22	13
Persentase (%)		16,7	52,4	31

Keterangan FK : Farmakokinetik FD : Farmakodinamik

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

Tabel 6 menunjukkan bahwa interaksi obat terbanyak pada mekanisme farmakodinamik sebesar 52,4%. Hal tersebut menunjukkan bahwa obat-obat yang diberikan saling berinteraksi pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis (saling memperkuat), atau antagonis (saling meniadakan).

Beberapa alternatif penatalaksanaan interaksi obat adalah menghindari kombinasi obat yang berpotensi menimbulkan interaksi dengan 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 (Eradgley, 2003)

2. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Onset

Berdasarkan hasil penelitian (tabel 7) onset dari interaksi obat yang terjadi secara teoritik adalah 1 kejadian dengan onset cepat (2,38%), 32 kejadian interaksi dengan onset yang lambat (76,19%) dan 9 kejadian interaksi tidak diketahui onsetnya (21,4%). Interaksi 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 waktu hari sampai minggu. Monitoring untuk interaksi dengan onset lambat memerlukan waktu yang lebih panjang (Tatro, 2001).

Tabel 7. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Onset

Onset	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)
Delayed	Valsartan	Spironolakton	1	32	76,19
	Furosemid	Digoksin	2		
	Kaptopril	Allopurinol	2		
	Kaptopril	Digoksin	1		
	Furosemid	Kaptopril	11		
	Furosemid	Ramipril	6		
	Furosemid	Lisinopril	2		
	Furosemid	Asetosal	7		
Rapid	Furosemid	Aminofillin	1	1	2,38
Tidak diketahui	Kaptopril	Klonidin	2	9	21,4
	Nifedipin	Klonidin	5		
	Amlodipin	Digoksin	2		

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

3. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan.

Dari 42 interaksi obat secara teoritik, yang menimbulkan tingkat keparahan mayor sebanyak 5 interaksi (11,9%), moderat sebanyak 1 interaksi (2,38%), minor sebanyak 27 interaksi (64,28%) dan 9 interaksi (21,42%) tidak diketahui tingkat keparahannya. Sebagian besar pasien secara teoritik muncul dengan keparahan minor. Hal ini harus tetap

diwaspadai walaupun efek yang muncul tidak seberat mayor, karena dapat mengubah status klinik pasien sehingga diperlukan terapi tambahan.

Tabel 8. distribusi interaksi obat dengan obat berdasarkan tingkat keparahan.

Keparahan	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Total	Persentase (%)
Mayor	Valsartan	Spironolakton	1	5	11,9
	Furosemid	Digoksin	2		
	Kaptopril	Allopurinol	2		
Moderat	Kaptopril	Digoksin	1	1	2,38
Minor	Furosemid	Kaptopril	11	27	64,28
	Furosemid	Ramipril	6		
	Furosemid	Lisinopril	2		
	Furosemid	Aminofillin	1		
	Furosemid	Asetosal	7		
Tidak diketahui	Kaptopril	Klonidin	2	9	21,42
	Nifedipin	Klonidin	5		
	Amlodipin	Digoksin	2		

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

4. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Interaksi

Dari 42 interaksi obat secara teoritik yang terjadi terdapat 2 interaksi *probable* (4,76%), 20 interaksi *Suspected* (47,61%), 11 interaksi *possible* (26,17%) dan 9 interaksi (21,42%) tidak diketahui dokumentasinya.

Sebagian besar pasien mengalami interaksi dengan dokumentasi *suspected*, yang berarti interaksi tersebut dapat terjadi tetapi data-data yang menunjukkan interaksi sangat terbatas, walaupun demikian perlu dilakukan monitoring untuk waspadai jika interaksi menunjukkan signifikansinya

Tabel 9. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Kejadian Interaksi Obat

Dokumentasi	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Jumlah	Persentase (%)
Probable	Furosemid	Digoksin	2	2	4,76
Suspected	Furosemid	Kaptopril	11	20	47,61
	Furosemid	Ramipril	6		
	Furosemid	Lisinopril	2		
	Valsartan	Spironolakton	1		
Possible	Kaptopril	Allopurinol	2	11	26,17
	Kaptopril	Digoksin	1		
	Aminofillin	Furosemid	1		
	Furosemid	Asetosal	7		
Tidak diketahui	Kaptopril	Klonidin	2	9	21,42
	Nifedipin	Klonidin	5		
	Amlodipin	Digoksin	2		

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

5. Analisis Interaksi Berdasarkan Level Signifikansi

Analisis interaksi obat secara teoritik berdasarkan level signifikansi terdapat 3 kejadian (7,14%) pada level signifikansi 1, 19 kejadian (45,23%) pada level signifikansi 3, 3 kejadian (9,1%) pada level signifikansi 4, 8 kejadian (19,04%) pada level signifikansi 5 dan 9 interaksi (21,42) tidak diketahui signifikansinya. Sebagian besar interaksi berada dalam level signifikansi 3 yang berarti interaksi obat diduga terjadi dan beberapa penelitian mendukung terjadinya interaksi obat, akan tetapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Untuk interaksi dengan level signifikansi 1 dan 3 kemungkinan besar interaksi terjadi sehingga perlu dilakukan tindakan khusus untuk mengatasi interaksi

Tabel 10. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Level signifikansi	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Total Kejadian	Persentase (%)
1	Valsartan	Spironolakton	1	3	7,14
	Furosemid	Digoksin	2		
3	Furosemid	Kaptopril	11	19	45,23
	Furosemid	Ramipril	6		
	Furosemid	Lisinopril	2		
4	Kaptopril	Allopurinol	2	3	7,14
	Kaptopril	Digoksin	1		
5	Furosemid	Aminofillin	1	8	19,04
	Furosemid	Asetosal	7		
Tidak diketahui	Kaptopril	Klonidin	2	9	21,42
	Nifedipin	Klonidin	5		
	Amlodipin	Digoksin	2		

(Sumber : Data rekam medik RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta juni 2009-Desember 2012)

Interaksi obat potensial secara teoritik yang paling banyak berdasarkan data di atas adalah Furosemid dan ACEI yakni sebanyak 19 kejadian, interaksi lain adalah antara furosemid - asetosal sebanyak 7 kejadian, furosemid dan digoksin sebanyak 2 kejadian, interaksi antara penghambat ACEI dan furosemid menempati level signifikansi 3 dimana kemungkinan terjadi, tetapi efek yang ditimbulkan minor. Penghambat ACEI dan furosemid merupakan obat utama yang diberikan kepada pasien gagal ginjal kronik sehingga interaksi antara obat ini dengan obat lain yang diterima pasien perlu mendapat perhatian.

Untuk mengatasi interaksi yang terjadi diperlukan manajemen terapi yang tepat. Manajemen terapi yang dilakukan berkaitan erat dengan mekanisme kerja interaksi obat dan efek dari interaksi yang terjadi.

Berikut penjelasan dari masing-masing level signifikansi interaksi yang terjadi pada pasien secara teoritik :

a. 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 2001).

Obat-obat yang menempati level signifikansi 1 dan akibat yang ditimbulkan dapat dilihat pada tabel 11:

Tabel 11. Distribusi Interaksi Obat Level Signifikansi 1

Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Efek	Manajemen
Valsartan	Spironolakton	1	Meningkatkan konsentrasi serum kalium	monitoring kadar serum kalium dan fungsi ginjal secara teratur
Furosemid	Digoksin	2	peningkatan ekskresi kalium dan magnesium melalui urin	monitoring level kalium dan magnesium plasma

1. Valsartan dan spironolakton

Pemberian antagonis reseptor angiotensin II dan diuretik hemat kalium dapat menyebabkan tingginya konsentrasi serum kalium dan beresiko tinggi pada pasien dengan penyakit tertentu seperti penyakit ginjal dan diabetes tipe 2. Interaksi ini terjadi secara farmakodinamik dan onset dari efek ini adalah *delayed* dengan derajat keparahan mayor.

Perlu dilakukan monitoring kadar serum kalium dan fungsi ginjal secara teratur pada pasien yang menerima obat ini secara bersamaan, mempertimbangkan perkiraan Cl_{cr} pada pasien dengan tingkat resiko tinggi yaitu pasien dengan penyakit

seperti gagal ginjal, diabetes melitus tipe 2, dan pasien usia

lanjut. Oleh karena itu perlu dilakukan penyesuaian terapi sesuai kebutuhan (Tatro, 2006).

b. Furosemid dengan Digoksin

Interaksi obat terjadi karena diuretik dapat mengganggu keseimbangan elektrolit yang merupakan faktor predisposisi terjadinya *digitalis-induced arrhythmias*. Onset dari efek ini *delayed* dengan tingkat keparahan mayor. Interaksi tersebut kemungkinan besar terjadi, namun belum terbukti secara klinis atau terdokumentasi *probable* (Tatro, 2006).

Mekanisme interaksi kombinasi obat ini adalah secara farmakodinamik. terjadinya peningkatan ekskresi kalium dan magnesium melalui urin mempengaruhi aksi otot jantung. Keadaan hipokalemia akan menambah kepekaan miokard terhadap digoksin. Ikatan digoksin pada Na^+/K^+ ATP ase akan meningkat apabila konsentrasi kalium ekstraseluler turun (Schmitz *et al.*, 2003). Penatalaksanaannya adalah dengan monitoring level kalium dan magnesium plasma saat menggunakan kombinasi obat ini, memberikan suplemen kalium dan magnesium, menghindari kehilangan elektrolit tersebut dengan diet natrium ketat atau penambahan diuretik hemat

b. 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. Interaksi obat dengan level signifikansi 3 ini ditemukan pada pasien yang diberikan terapi antihipertensi furosemid dan golongan ACEI (kaptopril, ramipril dan lisinopril).

Obat-obat yang menempati level signifikansi 3 dan akibat yang ditimbulkan dapat dilihat pada tabel 12 :

Tabel 12. Distribusi Interaksi Obat Level Signifikansi 3

Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Efek	Manajemen
Furosemid	Kaptopril	13	meningkatnya efek ACE inhibitors	monitoring status cairan dan berat badan secara hati-hati
Furosemid	Ramipril	6	meningkatnya efek ACE inhibitors	monitoring status cairan dan berat badan secara hati-hati
Furosemid	Lisinopril	2	meningkatnya efek ACE inhibitors	monitoring status cairan dan berat badan secara hati-hati

Furosemid dan ACEI (kaptopril, ramipril, dan lisinopril).

Furosemid dapat meningkatkan efek ACE inhibitors. Hal ini kemungkinan karena adanya penghambatan produksi angiotensin II oleh ACE inhibitor. Diuretik merangsang sekresi rennin dan mengaktifkan system renin angiotensin aldosteron sehingga memberi efek sinergik dengan menghambat ACEI. Oleh karena itu, pada pasien yang menggunakan kombinasi obat ini harus dimonitoring status cairan dan berat badan secara hati-hati.

Penggunaan secara bersamaan aman dan efektif, tetapi gejala

hipotensi seperti pusing dan berputar-putar dapat terjadi hal ini

biasa terjadi ketika penggunaan diuretik dosis tinggi kurang lebih 1 jam atau menggunakan dosis awal. Hipokalemia dapat terjadi jika menggunakan diuretik yang kuat seperti Furosemid (Stockley, 2002).

Onset dari efek ini *delayed* dengan tingkat keparahan minor. Interaksi obat diduga terjadi, beberapa memiliki data valid, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut atau terdokumentasi *suspected*. Mekanisme interaksi kombinasi obat ini adalah secara farmakodinamik. Efek hipotensi dari furosemid dapat meningkat dengan mekanisme penghambatan produksi angiotensin II. Penatalaksanaannya adalah dengan melakukan monitoring cairan tubuh dan berat badan pasien secara teratur (Tatro, 2006).

Pada satu sisi, kaptopril akan mengurangi penghantaran tubular furosemid yang merupakan syarat untuk menghasilkan efek diuretik. Hal ini menjelaskan mengapa kaptopril dapat mengurangi efek natriuresis furosemid menjadi kurang dari setengah. Interaksi secara farmakodinamik juga dapat terjadi dimana ketika kaptopril diberikan dosis 25mg maka efek dari furosemid kecil atau tidak ada. Sedangkan 1 mg kaptopril akan meningkatkan efek diuretik furosemid. Mekanisme yang terjadi bahwa dosis kaptopril yang kecil tidak cukup menghambat produksi angiotensin II (Frishman *et al.*, 2004).

c. Interaksi Level Signifikansi 4

Interaksi dengan level signifikansi 4 merupakan interaksi obat yang menghasilkan efek sedang sampai berat dengan dokumentasi yang sangat terbatas (Tatro, 2006).

Obat-obat yang menempati level signifikansi 4 dan akibat yang ditimbulkan dapat dilihat sebagai berikut :

Tabel 13. Distribusi Interaksi Level Signifikansi 4

Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Efek	Manajemen
Kaptopril	Allopurinol	2	meningkatnya resiko hipersensitifitas	penghentian pemberian kedua obat tersebut dan menangani secara lansung gejala hipersensitifitasnya
Kaptopril	Digoksin	1	Meningkatkan atau menurunkan kadar plasma digoksin	Pemantauan rutin toksisitas digoksin

1) Kaptopril dan allopurinol

Makna klinis dari interaksi kedua obat ini adalah meningkatnya resiko hipersensitifitas ketika kaptopril dan allopurinol diberikan dalam waktu yang bersamaan. Mekanisme terjadinya interaksi obat antar keduanya belum diketahui secara pasti. Interaksi obat ini mempunyai level signifikansi 4, yang berarti mempunyai derajat keparahan mayor dengan onset *delayed*. Interaksi kedua obat ini dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas (*possible*). Penatalaksanaan yang dapat dilakukan jika terjadi reaksi hipersensitifitas adalah penghentian pemberian kedua obat tersebut dan menangani secara langsung gejala hipersensitifitasnya (Rachmawati, 2006)

2) Kaptopril dan Digoksin

Efek dari kaptopril adalah dapat meningkatkan atau menurunkan kadar digoksin dalam serum apabila obat tersebut digunakan secara bersama-sama. Dimungkinkan klirens renal dari digoksin akan berubah dengan adanya kaptopril, karena berkaitan dengan efek penghambat ACEI itu sendiri yang pada umumnya akan mempengaruhi eliminasi obat di ginjal melalui beberapa mekanisme, termasuk modifikasi curah jantung, kecepatan filtrasi glomerulus, dan perubahan pada sekresi tubuler. Mekanisme perubahan farmakokinetik obat tersebut masih dapat ditentukan secara pasti, maka dapat dikatakan respon individual pasien terhadap timbulnya interaksi tersebut dimungkinkan terjadi. Oleh karena itu perlu dilakukan monitoring timbulnya gejala toksisitas digoksin dan monitoring kadar digoksin plasma bila dilakukan pengaturan dosis penggunaan digoksin (Tatro, 2001).

Dalam sebuah penelitian *double - blind* dari 20 pasien dengan gagal jantung kongestif, penambahan kaptopril 37,5 mg sampai 150 mg/hari (rata-rata 93,75mg) ke regimen digoksin dan furosemid, menghasilkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada tingkat serum digoksin dari rata-rata 1,4 sampai 1,7 mmol/Liter. Selain itu terjadi penurunan klirens renal digoksin. Kaptopril (12,5mg 3 kali sehari selama 7 hari)

diberikan kepada 8 pasien gagal jantung yang menerima digoksin, tingkat digoksin puncak meningkat dari 1,7 ke 2,7 ml. Tidak ada gejala keracunan digoksin yang diamati dan sebaliknya tidak ada perbedaan dalam tingkat digoksin. (Tatro, 2006).

d. Level signifikansi interaksi 5

Interaksi dengan level signifikansi 5 merupakan interaksi yang menghasilkan efek ringan dan kejadian munculnya efek interaksi sangat kecil (Tatro,2001).

Obat-obat yang menempati level signifikansi 5 dan akibat yang ditimbulkan dapat dilihat sebagai berikut :

Tabel 14. Distribusi interaksi level signifikansi 5

Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Efek	Manajemen
Furosemid	Aminofillin	1	Dapat meningkatkan, mengubah, atau menghambat aksi teofillin	Memantau konsentrasi serum teopillin dan mengurangi dosis teopillin jika kejadian tak terduga terjadi.
Furosemid	Asetosal	2	Penurunan efek loop diuretik terutama pada pasien sirosis dan ascites	Pada pasien sirosis dan ascites penggunaan asetosal dalam peringatan

1) Furosemid dan Aminofillin

Furosemid dapat mengubah, meningkatkan atau menghambat aksi teopillin meskipun tidak dilaporkan. Dalam hal ini tidak diperlukan adanya intervensi klinis namun perlu dilakukan pemantauan konsentrasi serum teopillin dan

pengurangan dosis teopillin jika kejadian tak terduga terjadi (Tatro, 2006).

2) Furosemid dan asetosal

Mekanisme interaksi antara furosemid dengan asetosal belum diketahui secara pasti dengan onset interaksi lambat (Tatro, 2006).

Suatu laporan penelitian pada subjek normal yang diberi furosemid 40 mg menyebutkan bahwa aspirin 640mg 4 kali sehari akan mereduksi urinasi 24 jam sebanyak 18% (Stockley, 1994).

e. Interaksi yang secara potensial dapat terjadi dan tidak diketahui level signifikansinya

Obat-obat yang secara potensial dapat terjadi dan tidak diketahui level signifikansinya dapat dilihat pada tabel 15 :

Tabel 15. Interaksi obat yang secara potensial terjadi dan tidak diketahui level signifikansinya

Obat A	Obat B	Jumlah	Persentase (%)
Amlodipin	Digoksin	2	22,2
Nifedipin	Klonidin	5	55,6
Kaptopril	Klonidin	2	22,2
Jumlah		9	100

1) Amlodipin dan digoksin

Sebuah penelitian mengenai pemberian amlodipin 5mg setiap hari menunjukkan bahwa amlodipin tidak berpengaruh signifikan terhadap tingkat serum atau klirens kreatinin ginjal.

Digoksin 0,375 mg/hari diberikan pada 21 subjek sehat dan tidak ada perubahan efek farmakologis dari digoksin selama

pemberian dengan amlodipin termasuk juga tekanan darah dan denyut jantung. Data ini menunjukkan bahwa amlodipin tidak berpengaruh signifikan terhadap konsentrasi digoksin (Stockley, 2002). Mekanisme interaksi yang dapat terjadi yaitu secara farmakokinetik dengan melibatkan sistem metabolisme. Digoksin merupakan substrat enzim CYP3A4, yang artinya digoksin dimetabolisme oleh enzim hati CYP3A4. Sedangkan amlodipin merupakan inhibitor CYP3A4 maka metabolisme digoksin dapat menurun sehingga kadar digoksin akan meningkat (Lacy *et al.*, 2008).

2) Nifedipin dan Klonidin

Klonidin memiliki efek hipotensi yang kecil. Studi pada 21 pasien dengan hipertensi ringan sampai sedang menerima 250g klonidin setiap hari selama 1 minggu meningkatkan efek hipotensi dari nifedipin 20 mg dua kali sehari sekitar 5 mmHg (Stockley, 2002).

3) Kaptopril dan Klonidin.

Potensi efek antihipertensi dari klonidin oleh ACEI dapat bermanfaat secara klinis. Namun, bukti-bukti terbatas menunjukkan bahwa efek kaptopril mungkin tertunda saat pasien beralih dari klonidin. Diketahui bahwa penghentian klonidin secara tiba-tiba dapat menyebabkan hipertensi kembali