

KAJIAN KEAMANAN PEMAKAIAN OBAT ANTI-HIPERTENSI DI POLIKLINIK USIA LANJUT INSTALASI RAWAT JALAN RS DR SARDJITO

Zullies Ikawati*, Sri Djumiani*, I Dewa Putu P.S**

* Program Studi Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

** Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Increasing age is generally followed by increasing chronic diseases so that the elderly needs much therapy using drugs for therapy of numerous diseases they have. Hypertension is one of diseases of which its prevalence increases along with increasing age. Most of the elderly diagnosed as having hypertension finally take therapy using anti-hypertension drugs. Physiological changes that happen to the elderly lead to use of drugs for side effect diseases of which their consumption should be considered while having anti-hypertension drugs. Changes in biological system to the elderly will affect the process of drug molecular interaction, which finally affects clinical efficacy and pharmacotherapeutic safety. Meanwhile, minimizing the problem of drug use insecurity is one of good prescription demands in the implementation of clinical pharmacy. To identify and study safety of anti-hypertension drug use at the elderly polyclinic of Dr. Sardjito Hospital Outpatient Installation by identifying and evaluating contraindication, interaction and side effect of anti-hypertension drugs. This was a descriptive study with data taken prospectively from 80 patients of the elderly polyclinic of Dr. Sardjito Hospital Outpatients Installation from November 14 to December 13, 2005. Data were obtained from medical records, interviews and questionnaires. The study on contraindication, interaction and side effect of drugs which happened was based on a guideline book. There was 27.5% of patients took anti-hypertension drugs which were not beneficial to patients' clinical condition, so the that use of antihypertension drugs needs monitoring. As much as 41.3% of patients took combined drugs potential to cause interaction, 8.7% of which had clinical symptoms presumed to be related with possibility of increasing drug interaction effect. As much as 33.8% of patients had at least one drug side effect considered to be related or possibly related with anti-hypertension medication. Use of anti-hypertension drugs among the elderly had not been relatively safe because there was drug combination potential of causing interaction, light drug side effect and the possibility of contraindication due to use of anti-hypertension drugs which was not beneficial to patients' clinical condition so that monitoring to use of anti-hypertension drugs was needed.

Keywords: *elderly, hypertension, contraindication, interaction, drug side effect.*

Corresponding author : E-mail : ikawati@yahoo.com; ikawati_z@ugm.ac.id.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengkaji keamanan pemakaian obat anti-hipertensi di Poliklinik usia lanjut Instalasi rawat jalan RS Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan mengetahui dan mengkaji kontraindikasi, interaksi dan efek samping obat anti-hipertensi. Merupakan penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif dari 80 pasien poliklinik usia lanjut instalasi rawat jalan RS Dr. Sardjito periode 14 November 2005 sampai dengan 13 Desember 2005. Data diambil dari rekam medik, wawancara dan mengajukan kuesioner kepada pasien. Kemudian mengkaji kontraindikasi, interaksi dan efek samping obat yang terjadi berdasarkan buku pedoman. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 27,5 % pasien menerima obat anti-hipertensi yang tidak menguntungkan terhadap kondisi klinis pasien, sehingga pemakaiannya diperlukan pengawasan. Terdapat 41,3 % pasien menerima kombinasi obat yang potensi terjadi interaksi, 8,7 % diantaranya mempunyai gejala klinis yang diperkirakan berkaitan dengan kemungkinan berkembangnya efek interaksi obat. Sebanyak 33,8 % pasien mengalami sedikitnya satu efek samping obat yang dipertimbangkan berkaitan atau kemungkinan berkaitan dengan pengobatan antihipertensi.

Kata kunci : *Usia lanjut, Hipertensi, Kontraindikasi, Interaksi, Efek samping.*

PENDAHULUAN

Seiring meningkatnya usia maka penyakit kronis juga meningkat, sehingga usia lanjut lebih banyak membutuhkan terapi dengan obat untuk penatalaksanaan berbagai penyakit yang diderita (1). Hipertensi adalah suatu penyakit yang prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Sebanyak 90 % usia dewasa dengan tekanan darah normal berkembang menjadi hipertensi tingkat satu (2).

Sebagian besar usia lanjut yang didiagnosis hipertensi pada akhirnya menjalani terapi menggunakan obat anti-hipertensi. Pengobatan hipertensi secara farmakologi pada usia lanjut sedikit berbeda dengan usia

muda karena adanya perubahan-perubahan fisiologis akibat proses menua. Perubahan fisiologis yang terjadi pada usia lanjut menyebabkan konsentrasi obat menjadi lebih besar, waktu eliminasi obat menjadi panjang, terjadi penurunan fungsi dan respon dari organ, adanya berbagai penyakit lain, adanya obat-obat untuk penyakit-penyakit penyerta yang sementara dikonsumsi harus diperhitungkan dalam pemberian obat anti-hipertensi (3). Perubahan sistem biologis pada usia lanjut akan mempengaruhi proses interaksi molekul obat yang pada akhirnya mempengaruhi kemanfaatan klinik dan keamanan farmakoterapi. Frekuensi terjadinya efek samping pada kelompok usia lanjut lebih tinggi di-

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

bandingkan populasi pada umumnya (4). Selain itu pasien usia lanjut merupakan salah satu pasien yang rentan terhadap interaksi obat (5).

Berkaitan dengan pelayanan farmasi klinis, untuk memenuhi 4 unsur tuntutan bagi peresepan yang baik salah satunya adalah meminimalkan risiko pengobatan, maka populasi usia lanjut yang mempunyai karakteristik seperti disebut di atas dapat dipilih sebagai populasi pelayanan farmasi klinis. Meminimalkan risiko pengobatan dilaksanakan dengan meminimalkan masalah ketidakamanan pemakaian obat. Mekanisme pengamanannya berupa pemantauan efek samping, dosis, interaksi dan kontraindikasi (6).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui deskripsi keamanan pemakaian obat anti-hipertensi di Poliklinik usia lanjut Instalasi rawat jalan RS Dr. Sardjito dengan melihat berapa besar potensi terjadinya kontraindikasi, interaksi obat dan efek samping obat.

CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif evaluatif dengan pengambilan data secara prospektif. Subyek penelitian adalah pasien hipertensi usia lanjut di Instalasi rawat jalan RS Dr. Sardjito periode 14 November sampai dengan 13 Desember 2006. Dilakukan sampling secara *accidental sampling*, lalu pengambilan data rekam medik, wawancara serta mengajukan kuesioner

subyek penelitian setiap hari. Data yang diambil adalah : kelompok umur, riwayat penyakit keluarga, riwayat alergi obat, pola hidup, lama hipertensi, kondisi hipertensi, dan peresepan. Selanjutnya dianalisis terhadap : adanya kontraindikasi obat, adanya interaksi obat, dan munculnya efek samping obat

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Gambaran Umum Subyek Penelitian

Keseluruhan subyek penelitian merupakan pasien ASKES, dengan lama hipertensi lebih dari 10 tahun, 41 pasien (51,2 %). Sebagian besar populasi, yaitu 71 pasien (88,8 %) mengatur pola makan dan 59 pasien (73,8 %) melakukan aktivitas olahraga secara rutin. Dari aspek genetik yang mempunyai keluarga dengan riwayat penyakit hipertensi atau *diabetes mellitus* sebanyak 41 pasien (51,2 %), sedangkan kondisi hipertensi 43 pasien (53,8 %) telah terkontrol. Selengkapnya gambaran subyek penelitian pada tabel 1.

b. Pengkajian Kontraindikasi

Berdasarkan JNC-7 dan WHO-ISH *Guidelines* 1999 (7), maka pada penelitian ini terdapat 22 pasien (27,5%) menerima obat anti-hipertensi yang tidak menguntungkan terhadap kondisi klinis pasien, sehingga diperlukan pengawasan dalam pemakaian obat anti-hipertensi tersebut seperti tercantum pada tabel 2. Pengawasan dilakukan terhadap

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 1. Profil subyek penelitian pasien hipertensi usia lanjut rawat jalan RS Dr. Sardjito

| Karakteristik Subyek | Uraian | Jumlah Pasien | Persentase (n=80) |
|--|------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Usia * | 60 – 74 tahun (<i>Young Old</i>) | 57 | 71,2 |
| | 75 – 84 tahun (<i>Old Old</i>) | 23 | 28,8 |
| | > 85 tahun (<i>Oldest Old</i>) | 0 | 0,0 |
| Pendidikan | Tidak lulus pendidikan formal | 0 | 0,0 |
| | Lulus setingkat SD | 11 | 13,8 |
| | Lulus setingkat SLTP | 12 | 15,0 |
| | Lulus setingkat SLTA | 24 | 30,0 |
| | Lulus setingkat Akademi | 17 | 21,2 |
| | Lulus setingkat Sarjana | 14 | 17,5 |
| | Lulus setingkat Pasca Sarjana | 2 | 2,5 |
| Pekerjaan | Pensiunan Guru | 30 | 37,5 |
| | Ibu Rumah tangga | 22 | 27,5 |
| | Pensiunan PNS | 21 | 26,3 |
| | Pensiunan ABRI | 5 | 6,2 |
| | Swasta | 2 | 2,5 |
| Status pasien | ASKES | 80 | 100,0 |
| Riwayat penyakit keluarga (Hipertensi, diabetes) | Ada riwayat penyakit keluarga | 41 | 51,2 |
| | Tidak ada / tidak tahu | 39 | 48,8 |
| Riwayat alergi obat (Penisilin, sulfa) | Ada alergi | 5 | 6,2 |
| | Tidak ada / tidak tahu | 75 | 93,8 |
| Pola hidup | Mengatur pola makan | 71 | 88,8 |
| | Tidak mengatur | 9 | 11,2 |
| | Olahraga secara teratur | 59 | 73,8 |
| | Tidak olahraga/ fisik menurun | 21 | 26,2 |
| Lama hipertensi | Tidak tahu / lupa | 4 | 5,0 |
| | < 10 tahun | 35 | 43,8 |
| | > 10 tahun | 41 | 51,2 |
| Kondisi hipertensi | Terkontrol (<140 / <90 mmHg) | 43 | 53,8 |
| | Tidak terkontrol (>140 / >90mmHg) | 37 | 46,2 |

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 2. Daftar obat anti-hipertensi yang *Precautions* pada subyek penelitian pasien hipertensi usia lanjut rawat jalan RS Dr.Sardjito periode November–Desember 2005

| Obat Anti-HT dan status pemakaian* | Kondisi klinis spesifik | Nomor pasien |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| HCT <i>P</i> | Hiperkolesterolemia | 10, 18, 21, 33, 35, 36, 37, 44, 56, 70 |
| | Dislipidemia | 74, 34, 41, 76, 78 |
| HCT <i>P</i> | Hiperurisemia | 1, 2, 30, 35, 37, 56, 70 |
| HCT <i>P</i> | Hiperglikemia | 2, 26, 37, 52, 70 |
| HCT <i>P</i> | Gagal ginjal kronik (CLcr < 30 ml/mt) | 26, 30 |
| Nifedipin <i>P</i> | } Gagal jantung | 80 |
| Diltiazem <i>P</i> | | 72 |
| | | Total : 22 pasien |

Keterangan : Status pemakaian *P* = *Precautions* (possible indications atau possible contraindications), adalah penggunaan obat disertai pengawasan data laboratorium dan gejala kelainan klinis.

kondisi klinis pasien dan data hasil uji laboratorium, sehingga dapat segera diantisipasi dan dilakukan pengambilan tindakan apakah menambah kombinasi obat, mengurangi dosis atau mengganti pilihan obat antihipertensi apabila muncul gejala yang tidak menguntungkan.

Pemakaian tiazid pada usia lanjut mempunyai keuntungan menurunkan risiko osteoporosis sekunder, akan tetapi diuretik tiazid mempunyai efek abnormalitas pada proses metabolik. Efek ini bersifat sementara dan sering tidak bertalian. Efek yang terjadi tergantung besar dosis yang digunakan. Banyak efek samping yang terjadi ditemukan terjadi pada dosis yang tinggi, sebagai contoh terjadi pada HCT dosis 100 mg/hari,

pada dosis yang lebih kecil efeknya lebih sedikit (8).

Diuretik meningkatkan asam urat serum, pencetus gout, meningkatkan glukosa darah, trigliserida, *low density lipoprotein cholesterol* (LDL) dan insulin plasma. Efek tersebut kecil pada pemakaian jangka panjang dengan menggunakan dosis rendah (9, 10). Pemakaian dosis besar tidak dapat menambah efektivitas antihipertensinya akan tetapi dikaitkan dengan terjadinya hipokalemia dan efek samping lainnya yang lebih besar (11). Untuk meminimalkan risiko hipokalemia dan efek metabolik lainnya direkomendasikan penggunaan dosis efektif serendah mungkin dan umumnya untuk dewasa tidak lebih setara dengan dosis

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

hidroklortiazid 50 mg/hari (9, 12).

Pemakaian HCT pada kondisi pasien hiperkolesterolemia dan dislipidemia pada penelitian ini telah dilakukan koreksi dengan pemberian penurun lemak darah terutama anti-hiperlipidemia golongan statin.

Pemakaian HCT pada kondisi pasien hiperurisemia pada penelitian ini, dosis hidroklortiazid yang diberikan tidak lebih dari 50 mg/hari, selain itu penambahan terapi dengan alopurinol telah dilakukan pada sebagian besar subyek penelitian ini.

Pemakaian HCT pada kondisi pasien hiperglikemia pada subyek penelitian ini sulit diketahui apakah *diabetes mellitus* (DM) yang diderita pasien diperparah atau ada kaitannya dengan pemilihan anti-hipertensi yang tidak menguntungkan atau karena komplikasi perkembangan penyakit hipertensi, karena kebanyakan pasien menderita hipertensi dalam jangka waktu puluhan tahun sehingga data kadar glukosa serum awal tidak dapat diketahui selain itu beberapa pasien yang didiagnosis hipertensi bersamaan dengan diagnosis DM. Biasanya pada pasien DM tipe II gangguan metabolisme glukosa telah ada jauh sebelum pasien didiagnosis DM.

Pemakaian HCT pada kondisi pasien gagal ginjal kronik pada penelitian ini dialami oleh 2 pasien. Diantaranya terdapat 1 pasien dengan kondisi hipertensi belum terkontrol dan muncul gatal-gatal, adanya bintik-bintik merah hitam serta luka seperti bekas garukan pada kulit.

Reaksi tersebut seperti gambaran reaksi hipersensitivitas. HCT merupakan *derivative* sulfonamida sehingga dipertimbangkan kemungkinan adanya reaksi *cross allergy* (12). Akan tetapi reaksi alergi ini tidak dapat diprediksi karena pasien tidak mempunyai riwayat alergi obat golongan sulfa atau riwayat penyakit asma bronkial. Belum terkontrolnya hipertensi dan munculnya gejala klinis seperti gambaran suatu reaksi hipersensitivitas diperkirakan karena pemilihan HCT yang tidak menguntungkan, efek samping lisinopril, nifedipin dan alopurinol, efek interaksi antara alopurinol dan HCT, efek interaksi antara alopurinol dan lisinopril, kemungkinan adanya sindroma uremik akibat azotemia yang dipercepat oleh tiazid serta efek komplikasi dari gangguan fungsi ginjal itu sendiri. Sedangkan belum terkontrolnya hipertensi karena pemakaian HCT kurang efektif untuk kondisi gangguan ginjal, disebabkan juga oleh komplikasi dari nefropati yang diderita pasien, ketaatan pasien meminum obat anti-hipertensi serta faktor genetik.

Farmakoterapi pasien hipertensi disertai kondisi gagal jantung pada tahap awal dipilih golongan obat yang dapat mengatasi kedua kondisi tersebut, seperti penghambat ACE, penyekat dan diuretik. Jika hipertensi belum terkontrol setelah terapi secara optimal dengan golongan obat antihipertensi tersebut di atas, maka dipertimbangkan penambahan penyekat reseptor angiotensin II atau

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

penyekat kanal kalsium generasi ke-2 seperti amlodipin, felodipin. Pengobatan yang seharusnya dihindari adalah penyekat kanal kalsium dengan inotropik negatif (contoh : verapamil, diltiazem dan kebanyakan dihidropiridin) serta vasodilator yang bekerja secara langsung (contoh: minoksidil) (13).

Pemakaian penyekat kanal kalsium pada kondisi pasien gagal jantung pada penelitian ini terjadi pada 2 pasien. Diltiazem memperburuk gagal jantung pada pasien dengan gangguan fungsi ventrikel. Pada pasien gagal jantung yang menerima diltiazem pada penelitian ini, dari rekam medik diketahui terjadi disfungsi diastolik sedangkan fungsi ventrikel kiri baik dan pasien tidak mengeluhkan adanya sesak napas pada saat beraktivitas, kendatipun demikian perlu dilakukan pengawasan untuk mencegah peningkatan kegagalan fungsi jantung.

Nifedipin jarang menimbulkan gagal jantung, karena efek inotropik negatifnya diimbangi oleh penguangan kerja ventrikel kiri selain itu nifedipin bersifat vaskuloselektif, yaitu aktivitas menghambat kontraksi otot polos vaskuler lebih besar dari pada otot jantung. Nifedipin formula kerja pendek tidak dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang hipertensi, karena menimbulkan variasi tekanan darah yang besar, sehingga mengurangi manfaatnya untuk mencegah komplikasi (14, 15). Risiko terjadinya efek pada kardiovaskuler dapat dikurangi dengan

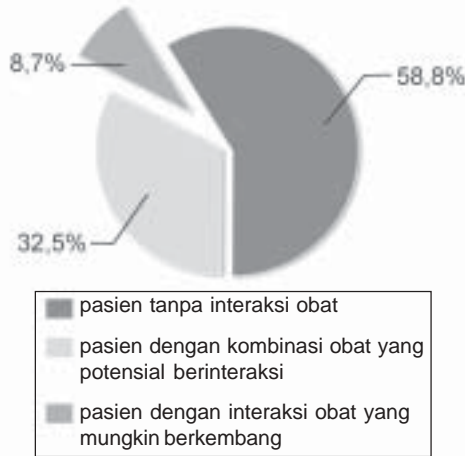
penggunaan sediaan bentuk lepas lambat, merupakan sediaan kronoterapi yang didesain untuk menurunkan tekanan darah berdasar prinsip perubahan sirkadian (8). Pada subyek penelitian ini pasien yang mendapat obat anti-hipertensi nifedipin, kebanyakan diresepkan dalam bentuk sediaan lepas lambat.

c. Pengkajian Interaksi obat

Pada penelitian ini umumnya pasien menerima 3 sampai 8 jenis obat. 59 pasien (73,8 %) mendapat kombinasi obat anti-hipertensi. Pasien usia lanjut pada penelitian ini mengkonsumsi obat tradisional berasal dari tumbuhan (makuto dewo, buah merah, pace dan lain-lain), akan tetapi pasien konsumsinya tidak rutin, sehingga pengaruh efek interaksi obat antihipertensi yang diresepkan dokter dengan obat tradisional tersebut sulit untuk dikaji. Pada interaksi obat anti-hipertensi dengan obat-obat yang dibeli bebas terdapat 1 pasien berpotensi terjadi interaksi obat, yaitu interaksi antara penghambat ACE dan ferosulfat. Pemakaian bersama ferosulfat dengan penghambat ACE berpotensi terjadi interaksi antara ion feri dengan penghambat ACE pada sistem pencernaan mengakibatkan penurunan absorpsi dan efektivitas penghambat ACE. Efek tersebut dapat dihindari karena pasien pada penelitian ini mendapatkan jenis lisinopril, suatu penghambat ACE dengan struktur tanpa gugus sulfhidril.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Sedikitnya satu kejadian kombinasi obat yang potensial berinteraksi diterima oleh 33 pasien (41,3 %). Diantaranya terdapat 7 pasien (8,7 %) mempunyai gejala klinis yang diperkirakan berkaitan dengan terjadinya perkembangan interaksi obat, seperti pada gambar 1.



Gambar 1. Persentase interaksi obat anti-hipertensi pada subyek penelitian pasien hipertensi usia lanjut rawat jalan RS Dr. Sardjito periode November-Desember 2005.

Mengenai kombinasi obat yang potensial berinteraksi dapat dilihat pada tabel 3.

Kombinasi obat yang potensial berinteraksi berjumlah 19 jenis, 4 jenis kombinasi obat diantaranya diperkirakan efek interaksi obat berkembang sehingga dikaji lebih lanjut, selengkapnya dirangkum dalam tabel 3. Berdasarkan kondisi klinis pasien, terdapat empat kombinasi obat yang diperkirakan efek interaksi obat berkembang sehingga perlu dikaji lebih lanjut.

1. Interaksi antara nifedipin dan H2 antagonis (ranitidin)

Kemaknaan klinis interaksinya berperingkat 2, suatu peringkat yang beralasan untuk dipertimbangkan kemungkinan terjadi. Mula kerja interaksinya *delayed*, tingkat keparahan efek interaksinya *moderate* dan laporan terjadinya *suspected*. Efek nifedipin dapat meningkat sebagai hasil dari interaksi dengan golongan H2 antagonis. Ranitidin memberikan efek peningkatan kadar plasma nifedipin lebih kecil daripada simetidin, atau memberikan perubahan yang tidak bermakna. Penatalaksanaannya dengan memonitor adanya perubahan efek nifedipin dan bila terjadi toksisitas maka dilakukan pemberhentian atau merubah dosis nifedipin dan dilakukan pengawasan pada saat titrasi dosis nifedipin (16).

Interaksi obat ini diterima oleh 9 pasien. Berdasarkan kondisi tekanan darah, diperkirakan interaksi obat berkembang faktual pada 5 pasien. Kendatipun hanya 2 pasien yang mendapat obat antihipertensi kombinasi, tekanan darah kelima pasien tersebut telah terkontrol pada 130 / 80 mmHg. Akan tetapi efek interaksi dengan ranitidin lebih kecil daripada dengan simetidin, maka terkontrolnya tekanan darah tidak hanya disebabkan oleh efek interaksi antara nifedipin dan ranitidin. Penyebab lain yang menyumbang terkontrolnya hipertensi, adalah pada pasien usia lanjut tampak adanya gangguan metabolisme lintas pertama untuk beberapa macam obat,

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 3. Kombinasi obat yang potensial berinteraksi pada pasien hipertensi usia lanjut rawat jalan RS Dr. Sardjito periode November-Desember 2005

| No. urut | Kombinasi obat / golongan obat | Jumlah kejadian | Interaksi berkembang * |
|-------------------------------|--|------------------|---|
| 1 | Nifedipin – H ₂ antagonis | 9 | 5 kejadian no. pasien : 19,40,54,73, 80 |
| 2 | Penghambat ACE – Alopurinol | 8 | 1 kejadian, no. pasien : 26 |
| 3 | Diuretik tiazid – Alopurinol | 6 | 1 kejadian, no. pasien : 26 |
| 4 | Diuretik tiazid – Garam Ca | 4 | |
| 5 | Penyekat β – Nifedipin | 3 | |
| 6 | Penghambat ACE – Antasid | 2 | 1 kejadian, no. pasien : 60 |
| 7 | Diuretik tiazid – Sulfonil Urea | 2 | |
| 8 | Penghambat ACE – Furosemid | 2 | |
| 9 | Penghambat ACE – Digoksin | 2 | |
| 10 | Penyekat β – Diltiazem | 2 | |
| 11 | Diltiazem – HMG C _o A reduktase - inhibitor | 1 | |
| 12 | Loop diuretik – Glikosida digitalis | 1 | |
| 13 | Penghambat ACE – Preparat K | 1 | |
| 14 | Diuretik hemat K – Preparat K | 1 | |
| 15 | Loop diuretik – Salisilat | 1 | |
| 16 | Penyekat β – Eritromisin | 1 | |
| 17 | Diltiazem – Amiodaron | 1 | |
| 18 | Diltiazem – Nifedipin | 1 | |
| 19 | Penghambat ACE – Ferosulfat | 1 | |
| Total 49 kejadian pada | | 33 pasien | 8 kejadian pada 7 pasien |

(Sumber : Data penelitian 2005)

Keterangan tabel 3 : Diperkirakan interaksi berkembang, sehingga dilakukan pengkajian terhadap kondisi klinis yang berkaitan dengan efek interaksi.

diantaranya nifedipin. Adanya reduksi massa hati sebanyak 35 % mulai usia 30 - 90 tahun, menurunkan kapasitas metabolisme intrinsik hati pada usia lanjut. Keadaan tersebut bersama-sama dengan penurunan aliran darah hati menjadi penyebab utama dalam peningkatan bioavailabilitas obat yang mengalami lintas pertama, sehingga efek hipotensif dari nifedipin meningkat secara bermakna

pada pasien usia lanjut (17). Kelima pasien telah melengkapi terapi obat dengan nir obat yaitu melakukan pengaturan pola hidup dan pola makan. Selain itu walaupun lama hipertensi rata-rata lebih dari 5 tahun, akan tetapi belum terjadi komplikasi terhadap perkembangan penyakit penyerta yang lebih serius yang menyebabkan sulit terkontrolnya tekanan darah.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

2. Interaksi antara penghambat ACE (kaptopril, lisinopril) dan alopurinol

Efek interaksinya berupa peningkatan risiko reaksi hipersensitivitas terhadap alopurinol (16, 18). Reaksi ini terjadi lebih sedikit pada obat yang berstruktur tanpa gugus sulfhidril (lisinopril). Penatalaksananya bila manifestasi dari reaksi hipersensitivitas berkembang adalah menghentikan penggunaan kedua obat sementara. Gejala yang muncul karena reaksi hipersensitivitas segera diterapi (16).

Kombinasi kedua obat ini diterima oleh 8 pasien. Hanya 1 pasien yang muncul gejala seperti gambaran reaksi hipersensitivitas berupa gatal-gatal dan munculnya bintik-bintik merah hitam (*rash*) serta adanya luka seperti bekas garukan pada kulit kaki dan tangan pasien. Setelah dikaji lebih lanjut, risiko munculnya reaksi hipersensitivitas diperkirakan bukan hanya disebabkan oleh efek interaksi obat karena kemaknaan klinis interaksi berperingkat 4, yang berarti kemaknaan klinis tidak kuat. Pasien menerima lisinopril suatu penghambat ACE yang tidak mengandung gugus sulfhidril sehingga kemungkinan kecil terjadi reaksi interaksi. Maka gejala klinis yang ada disebabkan oleh (1) terjadinya sindroma uremik sebagai akibat azotemia, yang merupakan komplikasi dari gangguan ginjal yang diderita pasien, (2) pasien mendapat anti-hipertensi yang tidak menguntungkan, dalam hal ini pemilihan diuretik tiazid untuk

kondisi pasien yang mengalami gangguan ginjal dengan bersihan kreatinin lebih kecil 30 ml/menit, mengakibatkan beberapa reaksi yang tidak menguntungkan, diantaranya mempercepat azotemia, (3) munculnya efek interaksi obat yang diberikan, yaitu interaksi antara penghambat ACE dan alopurinol serta antara HCT dan alopurinol, (4) adanya kemungkinan munculnya efek samping gatal-gatal karena lisinopril dan nifedipin serta *rash* yang merupakan efek samping lisinopril (5) efek samping alopurinol dan/atau diperberat oleh pemakaian alopurinol.

3. Interaksi antara diuretik tiazid (HCT) dan alopurinol

Kombinasi obat HCT-alopurinol diterima oleh 6 pasien. Satu pasien dikaji lebih lanjut karena menunjukkan kondisi klinis sesuai dengan gambaran efek interaksi, seperti telah diuraikan pada interaksi obat sebelumnya.

Pada gagal ginjal melemahkan keluarnya oksipurinol suatu metabolit utama alopurinol, tetapi pada subyek dengan fungsi ginjal normal tidak dapat ditemukan adanya perubahan dalam proses bersihan (*clearance*) yang disebabkan tiazid. Perubahan proses bersihan oleh tiazid ini merupakan suatu matarantai farmakokinetika pada pemakaian tiazid dan toksisitas alopurinol. Penelitian lain menunjukkan bahwa efek alopurinol pada proses metabolisme pirimidin meningkat dengan pemakaian tiazid (19). Beberapa penga-

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

wasan perlu dilakukan apabila kedua obat dipergunakan bersama khususnya penggunaan HCT dan alopurinol secara bersama pada pasien dengan fungsi ginjal terganggu (19, 12, 20).

Terdapat 1 pasien perlu dilakukan pengawasan karena pasien tersebut menunjukkan adanya tanda-tanda gangguan fungsi ginjal, yang dapat diketahui dari meningkatnya nilai BUN dan kreatinin diatas nilai normal, pasien menerima kombinasi HCT, penghambat ACE, alopurinol dan pasien mengalami reaksi hipersensitivitas.

4. Interaksi antara penghambat ACE (lisinopril) dan antasid

Interaksi penghambat ACE dan antasid mempunyai mula kerja *rapid*, tingkat keparahan *minor*, dengan dokumentasi kejadian berderajat *possible*. Kemaknaan klinisnya berperingkat 5, yang berarti tidak utama (16). Pemakaian secara bersama kaptopril dan antasid dapat menurunkan kecepatan dan jumlah kaptopril yang diabsorpsi pada sistem pencernaan. Pemberian kaptopril dosis tunggal 50 mg per-oral 15 menit setelah antasid, menurunkan 40 - 45% bioavailabilitas kaptopril, menunda serta menurunkan kadar puncak obat. Pada beberapa kejadian interaksi tersebut secara klinis tidak penting dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (12).

Interaksi antara penghambat ACE dan antasid merupakan interaksi dengan mekanisme yang melibatkan aspek farmakokinetika obat.

Bioavailabilitas penghambat ACE menurun pada pemakaian bersama makanan atau antasid yang menyebabkan perlambatan pengosongan lambung dan peningkatan pH lambung (21). Pelepasan ion aluminium dan magnesium secara bebas di dalam lambung berpotensi mempunyai efek terhadap fungsi lambung dan farmakokinetika obat. Interaksi antasidobat lain dapat menyebabkan terjadinya perubahan sekunder motilitas *gastrointestinal* atau perubahan pH lambung dan urin. Secara langsung menurunkan adsorpsi pada bioavailabilitas obat (22).

Efek interaksi antara penghambat ACE dan antasid berupa pengurangan efek anti-hipertensi dengan mekanisme penurunan kecepatan dan jumlah absorpsi obat golongan penghambat ACE dalam sistem pencernaan, mengakibatkan bioavailabilitas obat golongan penghambat ACE berkurang. Penatalaksanaannya dengan memberi selang waktu minum 2 jam atau lebih pada kedua obat bila interaksi dicurigai terjadi (16, 12, 18).

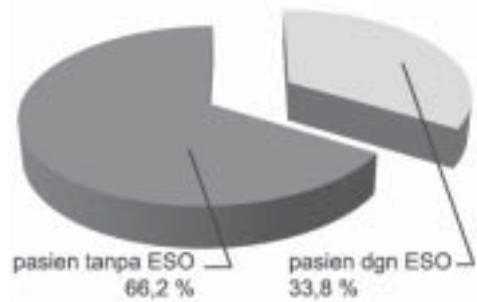
Kombinasi antara penghambat ACE dan antasid berpotensi untuk berinteraksi pada nomor pasien 42 dan 60. Pada pasien nomor 42 kondisi hipertensi telah terkontrol 140 / 90 mmHg, pasien menerima antasid pada kontrol terakhir (November 2004), sedangkan kontrol pada bulan sebelumnya tidak pernah diresepkan antasid, akan tetapi nilai tekanan darah setelah mendapatkan tambahan antasid dan ranitidin tidak dipantau karena melewati batas waktu

penelitian, sehingga pengaruh efek interaksi penghambat ACE dan antasid tidak dapat diketahui. Pada pasien nomor 60 meskipun mempunyai faktor-faktor positif sebagai penyumbang penurunan tekanan darah, diantaranya menerima kombinasi obat antihipertensi HCT dan lisinopril, pasien tidak obesitas, pasien melakukan pengaturan pola makan, pasien tidak disertai penyakit penyerta diabetes, dislipidemia atau gangguan ginjal. akan tetapi tekanan darah pasien nomor 60 belum terkontrol (150 / 80 mmHg). Diperkirakan terjadinya interaksi antara penghambat ACE dan antasid merupakan salah satu penyebab belum terkontrolnya hipertensi. Faktor lain yang kemungkinan sebagai penyumbang belum terkontrolnya hipertensi diantaranya ketidakpatuhan pasien dalam meminum obat, usia pasien serta faktor genetik.

d. Pengkajian Efek Samping Obat

Sedikitnya satu efek samping obat yang dipertimbangkan berkaitan atau kemungkinan berkaitan terhadap pengobatan, dialami oleh 27 pasien (33,8 %).

Pada beberapa rangkaian, wanita dilaporkan mengalami efek samping obat lebih besar 50 % daripada laki-laki. Hal ini disebabkan wanita lebih sering mendapat perhatian akan pengobatan, karena dalam kehidupan wanita ada beberapa periode saat obat mengalami perubahan farmakokinetika yaitu masa *menarche*, masa

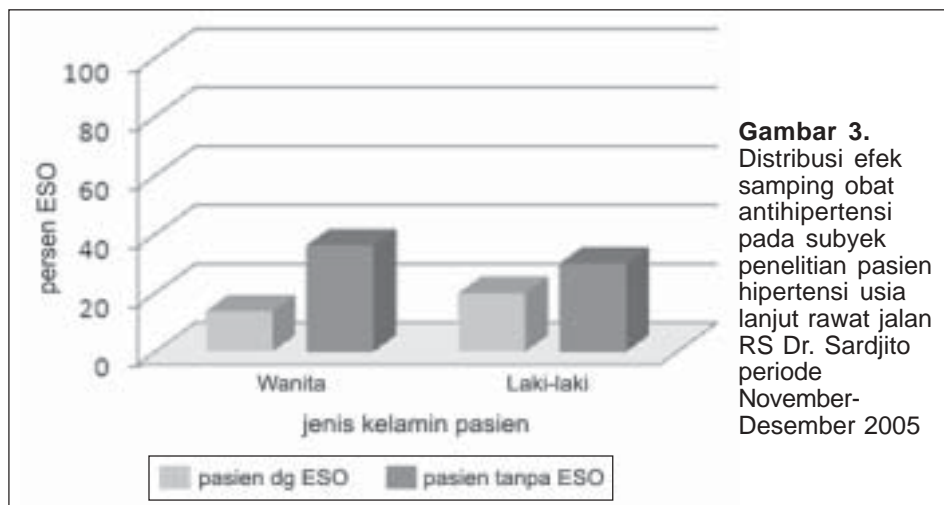


Gambar 2. Profil efek samping obat anti-hipertensi pada subyek penelitian pasien hipertensi usia lanjut rawat jalan RS Dr. Sardjito periode November-Desember 2005

hamil, menyusui, *menopause* (23). Gambar 3 menunjukkan pada penelitian ini efek samping lebih banyak muncul pada pasien usia lanjut laki-laki sebanyak 16 pasien (20,0 %), sedangkan pada pasien usia lanjut wanita sebanyak 11 pasien (13,8 %). Hal ini disebabkan terbatasnya jumlah subyek. Apabila jumlah subyek diperbesar dapat diperkirakan efek samping obat pada wanita lebih banyak muncul.

Pada tabel 4 memuat obat anti-hipertensi yang diresepkan dalam penelitian ini serta persentase munculnya efek samping dari pemakaian obat tersebut. Lisinopril lebih sering diresepkan, yaitu diresepkan pada 44 pasien (55,0 %) dan dari pemakaian tersebut, muncul gejala yang dikaitkan dengan efek samping lisinopril dialami oleh 19 pasien (43,2%) dari total pasien yang menerima lisinopril. Efek samping lisinopril yang muncul berupa batuk, gejala-gejala seperti infeksi pernafasan atas serta peningkatan kadar kreatinin

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.



Tabel 4. Persentase pemakaian dan munculnya efek samping obat anti-hipertensi dalam kelompok obat

| No. urut | Obat anti-hipertensi | Persentase pemakaian (%) n = 80 | | Persentase muncul ESO (%) |
|----------|----------------------|------------------------------------|--------|---------------------------|
| 1 | Lisinopril | 55,0 | n = 44 | 43,2 |
| 2 | HCT | 51,3 | n = 41 | 9,1 |
| 3 | Nifedipin | 47,5 | n = 38 | 34,2 |
| 4 | Kaptopril | 10,0 | n = 8 | 25,0 |
| 5 | Diltiazem | 8,8 | n = 7 | 14,3 |
| 6 | Terazosin | 8,8 | n = 7 | 14,3 |
| 7 | Furosemid | 6,3 | n = 5 | 40,0 |
| 8 | Bisoprolol | 6,3 | n = 5 | 0,0 |
| 9 | Irbesartan | 2,5 | n = 2 | 0,0 |
| 10 | Spironolakton | 1,3 | n = 1 | 0,0 |
| 11 | Amlodipin | 1,3 | n = 1 | 0,0 |

(Sumber : Data penelitian 2005)

serum dan BUN, selengkapnya pada tabel 6.

Untuk memperkirakan efek samping obat dalam penelitian ini digunakan algoritma Naranjo karena lebih diakui secara luas penggunaannya, hasilnya dapat teruji dan cepat (23).

Hasil rekapitulasi penentuan probabilitas efek samping obat dengan menggunakan algoritma Naranjo seperti pada tabel 5.

Perhatian terbesar pada aspek kurang optimalnya penggunaan obat pada usia lanjut dihubungkan dengan

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 5. Persentase dan derajat efek samping obat anti-hipertensi dalam kelompok obat

| n = 60 | HCT | | Lisinopril | | Kaptopril | | Nifedipin | | Diltiazem | | Terazosin | | Furosemid | |
|-----------------|-----|-----|------------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | Pos | Prb | Pos | Prb | Pos | Prb | Pos | Prb | Pos | Prb | Pos | Prb | Pos | Prb |
| | | | 15,0 | 6,7 | 3,3 | | 6,7 | 6,7 | | | | | | |
| Batuk | | | | | | | | | | | | | | |
| Gjl ISPA | | | 11,7 | | | | 5,0 | | | | | | | |
| HP | 3,3 | | | | | | 1,7 | | | | | | 1,7 | |
| | | | 3,3 | | | | | | | | | | | |
| Dizziness | | | | | | | 1,7 | | 1,7 | | 1,7 | | 1,7 | |
| | | | 1,7 | | | | | | | | | | | |
| Cr ↑ | | | 8,3 | | | | | | | | | | | |
| <i>Diuresis</i> | 1,7 | | | | | | 5,0 | | | | | | | |
| Pruritus | | | | | | | 1,7 | | | | | | | |
| | | | 1,7 | | | | | | | | | | | |
| Constipation | 1,7 | | | | | | 1,7 | | | | | | | |
| Palpitation | | | | | | | 1,7 | | | 1,7 | | | | |
| Rash | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 1,7 | | | | | | | | | | | |

Keterangan :

Gjl. ISPA : Gejala infeksi saluran pernafasan atas

HP : Hipotensi postural

Cr↑ : Peningkatan kadar kreatinin serum

Derajat efek samping obat berdasar algoritma Naranjo, adalah.

Pos : *Possible*, nilai algoritma Naranjo = 1-4

Prb : *Probable*, nilai algoritma Naranjo = 5-8

suatu aliran persepan. Aliran persepan dimulai ketika timbulnya suatu efek samping obat disalahinterpretasikan sebagai suatu kondisi medis baru. Adanya penambahan suatu pengobatan menempatkan pasien pada posisi mendapat tambahan risiko berkembangnya efek samping obat yang terkait dengan pengobatan yang sebenarnya tidak dibutuhkan (24). Berdasarkan hal tersebut dalam penentuan efek samping obat berupa hipotensi postural,

batuk, sakit kepala, konstipasi, diuresis dan efek samping lainnya dipertimbangkan juga pengaruh kegagalan tubuh dalam mempertahankan fungsi normal tubuh (*homeostasis*) pada usia lanjut, sehingga terdapat beberapa penyakit penyerta pada satu pasien.

1. Efek samping obat berupa gejala ISPA

Beberapa hal perlu dipertimbangkan dalam menentukan apakah ISPA sebagai suatu kondisi medis

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

Tabel 6. Parameter farmakokinetika obat anti-hipertensi

| Nama obat | t ½ | ooa | Doa | t-max |
|--|----------------|-----------|-----------|-----------|
| HCT | 5.6-14.8 jam | 2 jam | 16-12 jam | 4 - 6 jam |
| Furosemid (oral) | 120' (menit) | 30'-1 jam | 6 - 8 jam | 2 - 4 jam |
| Nifedipin (oral, <i>immediate release</i>) | 2-5 jam | 20' | 8 jam | 0.5-2 jam |
| Lisinopril | 11-12 jam | 1 jam | 24 jam | 6-7 jam |

(Sumber : McEvoy *et al.*, 2002, Killion *et al.*, 2004)

Keterangan :

t ½ : Waktu paruh eliminasi obat.

t-max : Waktu kadar obat dalam plasma mencapai puncak.

ooa : *Onset of action* = mula kerja aksi obat.

doa : *Duration of action* = lama kerja aksi obat.

baru ataukah suatu efek samping berkaitan obat lisinopril dan/atau nifedipin yang diterima pasien.

Pada rekam medik pasien terdapat ISPA sebagai diagnosis pada beberapa kali kunjungan bulan sebelumnya dan pada masa tersebut pasien mendapat obat anti-hipertensi lisinopril dan/atau nifedipin. Pasien tidak disertai penyakit penyerta seperti penyakit paru obstruksi kronik, bronkitis kronik atau faringitis. Dari hasil wawancara pasien mengatakan sering batuk, pilek, flu, sakit menelan, atau suara menjadi serak, suatu gejala seperti terjadinya ISPA.

Pertimbangan ISPA sebagai suatu efek samping didasarkan pada adanya laporan yang mengatakan bahwa terjadinya gejala seperti ISPA pada pemakaian lisinopril adalah sekitar 2 % dan pada pemakaian nifedipin dilaporkan sekitar 4 - 6 % terjadi tenggorokan sakit dan hidung tersumbat (12, 20). Diperkirakan efek samping berupa ISPA berkaitan

dengan neutropenia. Neutropenia merupakan efek samping penghambat ACE yang jarang, terjadi terutama pada pasien hipertensi dengan *collagen vascular* atau penyakit *renal parenchymal*. Bila kreatinin serum 2 mg/dl dosis penghambat ACE diturunkan dan dilakukan pengawasan pasien terhadap adanya gejala-gejala neutropenia seperti tenggorokan sakit, demam (25).

2. Efek samping obat berupa hipotensi postural

Pada penentuan efek samping obat antihipertensi berupa hipotensi postural dilakukan uji tensi. Kendatipun uji hipotensi postural pada penelitian ini menunjukkan hasil positif, efek samping obat hanya salah satu dari beberapa faktor penyebab hipotensi postural, sehingga perlu dipertimbangkan faktor-faktor lain yang memberi tambahan terjadinya hipotensi postural.

Perubahan *baroreflex* yang terkait

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

oleh usia, perubahan kepekaan *baroreceptor*, perubahan respon *heart rate*, *vascular compliance*, *vasopresin*, *renin*, *angiotensin* dan kemampuan pemekatan pada ginjal, merupakan faktor yang memberi tambahan meningkatnya risiko hipotensi postural. Penyebab hipotensi postural yang bersifat akut dan *reversible* diantaranya dehidrasi, obat-obatan serta *deconditioning* (26). Selain itu usia lanjut lebih peka terhadap pengosongan volume sekuncup dan hambatan simpatetik, sehingga lebih peka terjadi hipotensi postural daripada usia yang lebih muda (8).

Berdasarkan parameter farmakokinetika obat anti-hipertensi yang diberikan pada pasien, maka dipertimbangkan juga rentang waktu minum obat anti-hipertensi dengan waktu dilaksanakan uji hipotensi postural tersebut. Dalam penelitian ini uji hipotensi dilakukan sekitar jam 09.00-10.00. Jika diperkirakan pasien telah meminum obat antihipertensi sebelum berangkat ke poliklinik usia lanjut, maka pasien meminum obat sekitar jam 06.00-07.00. Dengan mengkaitkan parameter farmakokinetika obat seperti tercantum dalam tabel 6, maka obat anti-hipertensi dapat diperkirakan sebagai faktor yang menambah terjadinya hipotensi postural.

Tiga pasien yang mengalami hipotensi postural menerima kombinasi dua jenis obat antihipertensi sehingga menghasilkan efek aditif terhadap penurunan tekanan darah dan menambah risiko hipotensi pos-

tural. Pada hipotensi postural *post prandial*, tekanan darah turun 15 sampai 90 menit setelah makan (27). Diperkirakan rentang waktu uji hipotensi postural dengan waktu makan pagi pasien sekitar 2 - 3 jam (120-180 menit), maka terjadinya suatu hipotensi postural *post prandial* tidaklah mudah dikaitkan.

3. Manifestasi efek samping obat lainnya

Perubahan-perubahan farmakodinamika pada pasien usia lanjut dapat merubah proses terhadap obat. Penurunan dalam kemampuan menjaga keseimbangan homeostatik, perubahan pada reseptor-reseptor spesifik dan tempat sasaran perlu dipertimbangkan dalam respon obat pada pasien usia lanjut.

Beberapa sistem yang biasanya mengalami gangguan pada usia lanjut, diantaranya fungsi usus dan kandung kemih. Ketidakstabilan kandung kemih sering terjadi, diuretika dapat mengakibatkan *incontinensia* pada pasien-pasien tersebut. Konstipasi sering muncul pada usia lanjut sebagai akibat penurunan motilitas *gastrointestinal* (17). Peningkatan terjadinya konstipasi pada usia lanjut dihubungkan dengan *immobility*, bertambah lamanya waktu transit dalam usus, gangguan sensasi *anorectal*, penyakit neurologik, luka pada usus besar, kurangnya asupan cairan dan zat serat serta pemakaian obat-obat yang menyebabkan konstipasi. Pengobatan yang menyebabkan konstipasi, termasuk diantaranya

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

beberapa obat anti-hipertensi yaitu obat golongan penyekat kanal kalium (28).

Pada tabel 5 menunjukkan efek samping terbanyak muncul adalah batuk (38,3 %) yang merupakan efek samping lisinopril, kaptopril dan nifedipin. Pada penelitian ini tidak semua efek samping batuk yang muncul mengganggu kualitas hidup pasien usia lanjut, sehingga pada umumnya pasien tidak menganggap sebagai suatu efek samping obat yang merugikan. Pada *American Hospital Formulary Service (AHFS)* menyatakan bahwa batuk sering diabaikan sebagai efek samping potensial dari obat anti-hipertensi golongan penghambat ACE dan dapat terjadi pada lebih banyak pasien. Pada umumnya batuk yang *persistent* dan merupakan batuk tidak produktif, dapat membaik bila obat dihentikan. Batuk kering ini disebabkan penumpukan kinin dalam sistem pernafasan karena penghambat ACE. Terjadi penghambatan konversi bradikinin ke bentuk metabolit tidak aktif (12).

Meningkatnya kadar kreatinin serum yang disebabkan lisinopril, sering bersifat sementara (*transient*), sedangkan peningkatan nilai BUN dilaporkan terjadi dengan angka kejadian 2 % (20). Pada pasien berusia lebih dari 40 tahun terdapat peningkatan kreatinin serum dari 1,2 mg/dl menjadi > 2,5 mg/dl yang disebabkan pemberian lisinopril selama 2 tahun dengan prevalensi 0,2 %. Kondisi gagal jantung, dehidrasi dan

infeksi kemungkinan merupakan faktor penambah meningkatnya kreatinin serum. Peningkatan serum kreatinin dan BUN yang bersifat sementara ini dapat terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, *sodium depletion* atau hipovolemia, pasien dengan *renovascular hypertension* (12).

Seringkali terjadinya efek samping obat pada pasien usia lanjut dihubungkan dengan proses penuaan daripada disebabkan oleh obat. Meskipun demikian terjadinya efek samping obat antihipertensi yang tidak kentara perlu mendapat pengawasan (29).

KESIMPULAN

Terdapat 22 pasien (27,5 %), menerima obat anti-hipertensi yang tidak menguntungkan terhadap kondisi klinis pasien, sehingga diperlukan pengawasan dalam pemakaian obat anti-hipertensi tersebut.

Terdapat 33 pasien (41,3 %) menerima kombinasi obat yang potensial terjadi interaksi obat. 7 pasien (8,7 %) diantaranya mempunyai gejala klinis yang diperkirakan berkaitan dengan kemungkinan berkembangnya efek interaksi obat.

Sebanyak 27 pasien (33,8 %) mengalami sedikitnya satu efek samping obat yang dipertimbangkan berkaitan atau kemungkinan berkaitan dengan pengobatan anti-hipertensi.

SARAN

Penting bagi para klinisi dan praktisi farmasi klinis untuk mengenali terjadinya kontraindikasi, interaksi obat, serta efek samping obat, dalam konteks strategi manajemen risiko klinis secara umum untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.

DAFTAR ACUAN

1. Vestal RE, JH Gurwitz, 2000, Geriatric Pharmacology, in SG Carruthers, BB Hoffman, KI Melmom, DW Nierenberg, Clinical Pharmacology, Basic principles in *therapeutics*, 4th ed., McGraw-Hill, Chapter 21.
2. Magill MK, K Gunning, SS Shrier, C Gay, 2003, New Development in the Management of Hypertension, American Family Physician, 68:853-858, www.aafp.org/afp, Diakses September 05.
3. Bakri S, Suhardjono, J Djafar, 2001, Hipertensi pada Keadaan-keadaan Khusus, dalam S Su-yono, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, edisi ke-3, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 483-487.
4. Santoso B, 2001, Prinsip Farmakoterapi pada Kelompok Lanjut Usia, dalam B Darmojo, B Santoso, *Masalah Kesehatan Lanjut Usia*, Pusat Studi Farmakologi Klinik dan Kebijakan Obat Universitas Gadjah Mada.
5. Fradgley S, 2003, Interaksi obat, dalam M Aslam, CK Tan, A Prayitno, *Farmasi Klinis Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT. Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta, 119-134.
6. Tan CK, A Prayitno, 2003, Perkembangan Farmasi Klinis, dalam M Aslam, CK Tan, A Prayitno, *Farmasi Klinis Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT. Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta, 8.
7. Bould S, B Sanborn, L Reif, 1989, *Eighty Five Plus, The Oldest Old*, Wadsworth Publishing Company, Belmont California, 54.
8. Saseen JJ, BL Carter, 2005, Hypertension, in JT DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Welss, LM Posey, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 6th ed., Mc Graw Hill, Co. LTD., 185-214.
9. Dickerson LM, MV Gibson, 2005, Management of Hypertension in Older Person, in American Family Physician, 71:3,469-475, www.aafp.org/afp.
10. McPhee SJ, BM Massie, 2005, Systemic Hypertension in LM Tierney, SJ McPhee, MA Papadakis, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, McGraw-Hill, 412.
11. Chobanian AV, JL Bakris, HR Black, WC Cushman, LA Green, JL Izzo Jr, DW Jones, *et al.*, 2003, The 7th report of The Joint National Committee on prevention,

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

- detection, evaluation and treatment of high blood pressure, <http://hyper.aha-journals.org/cgi/content/full/42/6/1206>, Diakses Mei 2005.
12. McEvoy GK, JL Miller, EK Snow, OH Welsh Jr, K Litvak, DR Dewey, PA Fong, *et al.*, 2002, *American Hospital Formulary Service (AHFS)* American Society of Health System Pharmacist. USA, 1594, 1607, 1669, 1687, 2540, 2542.
 13. Parker RB, JH Patterson, JA Johnson, 2005, Heart Failure in JT DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Welss, LM Posey, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 6th ed., Mc Graw Hill, Co. LTD., 239.
 14. Departemen Kesehatan RI Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, 2000, Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000 (*IONI*), 47-74.
 15. Mycek MJ, RA Harvey, PC Champe, BD Fisher, 2001, *Farmakologi : ulasan bergambar*, edisi ke-2, diterjemahkan oleh Azwar Agoes, Widya Medika, Jakarta, 181-192.
 16. Tatro DS, 1996, *Drug Interaction Facts*, 5th ed., Facts and Comparisons
 17. Prest M, 2003, Penggunaan Obat pada Lanjut Usia, dalam M Aslam, CK Tan, A Prayitno, Farmasi Klinis Menuju Pengobatan Rasional *dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT. Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta, 203-214.
 18. Killion KH, EK Kastrup, CH Reilly, KK Novak, KD Harms, JH Horenkamp, LM Jones, *et al.*, 2004, *Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons*, St. Louis, Missouri, 535-552, 574-594, 613-634, 734-757.
 19. Stockley IH, 1994, *Drug Interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*, 3rd ed., Blackwell Science Ltd., U.K., 352, 355, 440, 808.
 20. Semla TP, JL Beizer, MD Higbee, 2002. Geriatric Dosage Handbook-Monitoring, Clinical Recommendations, and OBRA *Guidelines*, 7th ed., Lexi-comp., Hudson. Ohio.
 21. Shionoiri H, 1993, Pharmacokinetics drug interactions with ACE inhibitors, *Clin Pharmacokinet* 25:1, 20-58, PMID: 8354016, www.medscape.com/medline, Diakses 28 Maret 2006.
 22. Sadowski DC, 1994, Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance, *Drug Safety* 11:6, 395-407, PMID: 7727050, www.medscape.com/medline, Diakses 5 April 2006.
 23. Bates DW, L Leape, 2000, Adverse Drug Reactions, in SG Carruthers, BB Hoffmann, KL Melmon, DV Nierenberg, *Clinical/Pharmacology Basic principles in Therapeutics*, 4th ed., McGraw-Hill, Chapter 24.
 24. Rochon PA, JH Gurwitz, 2003, Medication Use, in WR Hazzard, JP Blass, JB Halter, JG Ousland-

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

- er, ME Tinetti, *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, McGraw-Hill, Chapter 19.
25. Edwin K, J Garrison, 1996, Renin and Angiotensin, in LS Goodman, A Gilman, JG Hardman, LE Limberd, *The Pharmacological Basics of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, 751.
26. Sclater A, K Alagiakrishnan, 2004, Orthostatic Hypotension, a primary care primer for assessment and treatment, *Geriatrics* 59:8, 22-27.
27. Kaufmann H, R Freeman, NM Kaplan, 2003, Treatment of orthostatic and postprandial hypotension, *www.geri.com*.
28. Finch CE, EL Schneider, 1996, Biology of aging, in JC Bennet, F Plum, *Cecil Textbook of Medicine*, W.B. Saunders Company, 12-25.
29. DiBari M, CD Furberg, BM Psaty, WB Applegate, MM Pahor, 2003, Hypertension, in WR Hazzard, JP Blass, JB Halter, JG Ouslander, ME Tinetti, *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, McGraw-Hill, Chapter 40.