

PROSPEKTIF KOHORT SINGKAT STUDI PHAROS-HF TERHADAP INTERAKSI OBAT MAYOR PASIEN HEART FAILURE

¹Hidayah Apriliawan*, ²Samuel Budi Harsono, ³Falenissa Inca Biyansari.

¹Universitas Duta Bangsa Surakarta, Universitas Sebelas Maret Hospital Hidayahapriawan97@gmail.com

² Universitas Setia Budi Surakarta, budisamuel@setiabudi.ac.id,

³ Maguan Husada Hospital, Falenissainca@gmail.com

ABSTRAK

Heart Failure seringkali harus mengonsumsi banyak obat sekaligus. Kombinasi obat bisa menimbulkan efek interaksi hingga memperburuk kondisi pasien. Interaksi obat berisiko tinggi gagal jantung terjadi karena banyaknya regimen terapi. Penelitian bertujuan melihat demografi, tatalaksana mengikuti apakah ada dampak interaksi PK-PD resiko tinggi dengan outcome klinis dan kejadian readmisi pasca rawat inap 0-90 hari.

Metode penelitian menggunakan analisis observasi kohort singkat dengan studi Pharos-HF. Pharos-HF adalah registri prospektif yang dirancang untuk mempelajari demografi, tatalaksana, dan luaran outcome klinis pasien gagal jantung RS Akademik kota Surakarta. Interaksi obat diidentifikasi menggunakan database (*Medscape, Drug.com, Lexidrug*).

Hasil populasi 89 pasien, masuk dalam kriteria inklusi interaksi 54 pasien. Interaksi obat Mayor dengan 2 outcome klinis (kreatinin, kalium) terhadap readmisi 30-60-90 hari mempunyai pengaruh yang signifikan $P < 0,05$. Terjadinya Interaksi Obat PK-PD mayor dan outcome klinis (tekanan darah, ejeksi fraksi) terhadap kejadian readmisi 30-60-90 hari tidak memiliki pengaruh yang signifikan $P > 0,05$ dengan nilai P lebih dari 0,05. Selain itu Interaksi farmakokinetika-farmakodinamika (PK-PD) obat mayor mempunyai peluang lebih besar terhadap kejadian Readmisi (Rehospitalisasi pada 0 – 90 hari pasca rawat inap) dengan nilai $OR > 1$ serta $RR > 1$.

Kata Kunci : Interaksi PK-PD resiko tinggi, *Cohort Short Them, Pharos-HF*

ABSTRACT

Heart Failure patients often have to take many drugs at once. The combination of drugs can cause interaction effects to worsen the patient's condition. High-risk drug interactions in heart failure occur due to the large number of therapeutic regimens. The study aims to look at demographics, management following whether there is an impact of high-risk PK-PD interactions with clinical outcomes and the incidence of readmissions after 0-90 days of hospitalization.

The research method used short cohort observational analysis with the Pharos-HF study. Pharos-HF is a prospective registry designed to study the demographics, management, and clinical outcomes of patients with heart failure in Surakarta city academic hospitals. Drug interactions were identified using databases (Medscape, Drug.com, Lexidrug).

The results of the population of 89 patients, included in the inclusion criteria of 54 patients. Major drug interactions with 2 clinical outcomes (creatinine, potassium) on 30-60-90 day readmission had a significant effect $P < 0.05$. The occurrence of major PK-PD drug interactions and clinical outcomes (blood pressure, ejection fraction) on the incidence of 30-60-90 day readmission did not have a significant effect $P > 0.05$ with a P value of more than 0.05. In addition, the pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) interaction of major drugs has a greater chance of the incidence of readmission (rehospitalization at 0 - 90 days after hospitalization) with $OR > 1$ and $RR > 1$.

Keywords: *PK-PD Interaction High Risk, Cohort Short Them, Pharos-HF*

PENDAHULUAN

Pengertian *Heart Failure* (HF) secara spesifik adalah keadaan patofisiologis jantung yang berperan sebagai pompa tubuh saat tidak dapat memenuhi kebutuhan darah dari metabolisme jaringan disebut gagal jantung (Rahayu Setyowati & Kep, 2021). Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), terjadi peningkatan kasus gagal jantung yang cukup signifikan. Di Amerika Serikat, sekitar 1,5% hingga 2% populasi dewasa mengalami kondisi gagal jantung, dengan sekitar 700.000 kasus membutuhkan perawatan rumah sakit setiap tahunnya (Hashim et al., 2015). Risdas 2018 melaporkan prevalensi gagal jantung di Indonesia sebesar 1,5% (1,017 juta

kasus). Jawa Tengah sebagai provinsi dengan beban tertinggi ketiga menyumbang 1,6% (132.565 pasien) termasuk 8.658 kasus rawat inap (Kemenkes, 2018).

Beban Heart Failure atau HF secara global masih sulit ditentukan karena terbatasnya data populasi yang reliabel mengenai prevalensi, insidensi, dan prognosis (Orso F & Maggioni AP, 2017). Di wilayah Asia-Pasifik khususnya, data epidemiologi yang tersedia menunjukkan karakteristik unik dimana pasien HF cenderung lebih muda dan menunjukkan gejala lebih berat dibandingkan negara Barat. HF di kawasan Indonesia juga menimbulkan dampak sosioekonomi yang serius, menjadi penyebab utama rehospitalisasi, kehilangan produktivitas kerja, dan kematian (Rajadurai et al, 2017). Studi multi-center di Asia mengkonfirmasi HF sebagai masalah kesehatan kritis di kawasan ini. Di Indonesia, prevalensi HF melampaui 5% dengan biaya rata-rata rawat inap mencapai US dolar 813 (2,8% PDB). Studi menunjukkan Indonesia termasuk dari empat negara yang mengalokasikan >20% anggaran kesehatan untuk obat, dengan biaya rawat inap HF US\$813 (2,8% PDB). Kendati pedoman HF ada, penggunaan beta-blocker tetap terendah di Asia (32%), berpotensi berkaitan dengan angka kematian 30 hari tertinggi (17%). Namun, data ini hanya mewakili satu rumah sakit, sehingga perlu penelitian lebih luas (Reyes et al, 2016).

Interaksi obat merupakan faktor penting yang memengaruhi respons terapeutik, sedangkan penyakit gagal jantung mempunyai permasalahan terhadap banyaknya minum obat, akibatnya resiko interaksi obat sangat perlu di pertimbangkan. Mengingat penggunaan dua atau lebih obat secara bersamaan yang mungkin mempunyai efek sendiri-sendiri atau dapat berinteraksi satu sama lain disebut juga interaksi obat. Interaksi ini berpotensi menimbulkan efek lain. Secara klinis, suatu interaksi dianggap signifikan jika menyebabkan peningkatan toksisitas atau penurunan efikasi obat yang bersangkutan. Klasifikasi interaksi obat dibedakan berdasarkan mekanisme: farmakokinetik (PK) dan farmakodinamik (PD) sedangkan dibedakan berdasarkan tingkat keparahan: minor, moderat, dan mayor. Terdapat dua jenis interaksi obat, yaitu interaksi obat farmakokinetik dan farmakodinamik (PIONAS, 2015). Dari tinjauan teoritis, data aktual secara ilmiah peneliti tertarik mengambil sebuah penelitian yang analisis Interaksi obat secara PK-PD terhadap kajian Pharos-HF secara kohort singkat.

Tujuan penelitian ini mengamati secara *Short Term Cohort* menggunakan Studi Pharos-HF. Pharos-HF adalah "*Prospective Registry of Heart Failure in Indonesia*" sebuah registri prospektif yang dirancang untuk mempelajari demografi, tatalaksana, dan luaran outcome pasien heart failure di sebuah rumah sakit akademik di kota Surakarta. Penelitian ditegaskan dengan studi pra-penelitian dengan melihat data penyakit kardiovaskular termasuk dalam 10 besar kasus terbanyak di RS akademik di kota Surakarta, dengan proyeksi masuk dalam penyakit 5 besar di salah satu RS akademik di kota Surakarta tersebut pada tahun 2025. Tingginya prevalensi gagal jantung kongestif dengan regimen terapi kompleks yang berpotensi menimbulkan interaksi obat mendorong perlunya peran aktif seorang farmasis (apoteker dan apoteker spesialis) dalam pemantauan dan pencegahan interaksi obat yang menjadi masalah pada suatu outcome klinis yang berisiko terhadap perburukan pasien gagal jantung.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan observasional analitik dengan desain kohort singkat melibatkan studi Pharos-HF. Pengumpulan data dilihat dari pengamatan langsung saat tindakan visite Bersama (apoteker, dokter dan Perawat) pemantauan terapi obat dilakukan secara registri menggunakan data rekam medis, pemeriksaan pasien secara lengkap di RS akademik di kota Surakarta

Data pasien diambil pada bulan Januari-Mei 2025 elektronik rekam medis (E-RM) yang terekap secara lengkap ditemukan populasi sebanyak 89 pasien gagal jantung, kemudian ditentukan kriteria eksklusi 35 pasien dan yang masuk dalam kriteria inklusi sebanyak 54 pasien. Kemudian dipecah menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok dengan exposure interaksi obat PK-PD minor-moderate Sebanyak 27 pasien, dan kelompok 2 dengan exposure interaksi

obat PK-PD mayor (resiko tinggi) terhadap kejadian *Pharos-HF* yang berupa outcome klinis yaitu kreatinin, tekanan darah, kalium ejeksi fraksi, dan kejadian rehospitalisasi (30, 60, 90 hari) pada bulan Maret, April dan Mei tahun 2025).

Kriteria Inklusi

1. Pasien dengan diagnosa penyakit gagal jantung kongestif dan atau tanpa komorbid.
2. Data demografi, obat dan data laboratorium serta pemeriksaan pasien lengkap.

Kriteria Eksklusi

Data rekam medis tidak lengkap

Pengumpulan data dilakukan melalui dua metode utama:

1. Observasi langsung kegiatan farmasi klinis berupa *visite* dan pengamatan langsung responden penelitian pada 3 bulan (Mei=30 hari, April= 60 hari, Mei=90 hari).
2. Pemeriksaan observasi klinis (laboratorium, pemeriksaan EKG), seta catatan *Electronic Record Medic* (E-RM).

Analisis Data

Analisis data dilakukan secara bertahap:

1. Analisis deskriptif untuk memetakan distribusi responden dan menghitung prevalensi dengan hasil persentase (%).
2. Analisis menggunakan STATA versi 17 tahun 2021 analitik dengan uji CS Prospektif Epidemiologi untuk melihat bagaimana faktor paparan (eksposur) 2 kelompok berupa interaksi obat PK-PD (Minor hingga Mayor) terhadap kejadian Outcome klinis berupa Ejeksi Fraksi, dan rehospitalisasi 30-60-90 hari.
3. Pengukuran disajikan dalam 2 aspek *Odds Ratio* (OR) dan *Risk Relative* (RR) untuk menentukan kekuatan asosiasi antar variabel.

Jalannya penelitian

Penelitian dilakukan dengan Observasional follow-up selama bulan Maret–Mei 2025, dengan program yang dijalankan di RS tersebut yaitu “Pemantauan Terapi Obat” dan “*Visite*” yaitu pengumpulan rekam medis pasien gagal jantung kongestif di RS akademik di kota Surakarta tahun 2025. Hasilnya kemudian dianalisis menggunakan MS. Excel dan dicari interaksi obatnya dengan menggunakan software *Drug Interaction Checker*, Medscape, *Drug.com* dan *Lexydrug*. Penelitian ini menganalisis data berdasarkan tiga fitur utama: (1) Karakteristik demografi pasien, (2) Pola penggunaan obat pada pasien gagal jantung (GJK), dan (3) Potensi interaksi obat antara terapi gagal jantung dengan outcome Ejeksi Fraksi, Rehospitalisasi (*Readmisi*) 0 hari setelah keluar RS (0 Hari hingga 90 hari) pasca rawat inap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dan pembahasan dalam penelitian ini dikelompokkan berdasarkan karakteristik pasien, Pola penggunaan obat gagal jantung kongestif, serta interaksi obat PK-PD resiko tinggi dengan Heart Failure di RS Akademik kota Surakarta tahun 2025. Adapun data demografi yang dianalisis adalah Jenis kelamin, usia, komorbid dan Komplikasi dari pasien gagal jantung.

1. Data Demografi

- a) Data pasien berdasarkan jenis kelamin

Tabel 1. Deskripsi Demografi Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Interaksi Obat Minor- Moderate	Interaksi Obat Mayor	Total	Persentase (%)
Laki-laki	20	17	37	68,5%
Perempuan	7	10	17	31,5%
Total	27	27	54	100%

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang terdiagnosis CH di RS akademik di kota Surakarta tahun 2025 adalah laki-laki (68,5%) dan perempuan (31,5%). Hal ini berbanding lurus dengan penelitian Saragih et al. (2022) yang menemukan pasien laki-laki sebesar

60,3% dan perempuan sebesar 39,7%. Hal ini dikarenakan banyak faktor salah satunya laki-laki memproduksi hormon estrogen yang dapat menurunkan risiko penyakit jantung. Perempuan yang telah memasuki masa menopause memiliki kadar produksi hormon estrogen yang lebih rendah sehingga meningkatkan faktor risiko tinggi penyakit jantung yang sama dengan laki-laki. Karena Estrogen (terutama 17β -estradiol/E2) memainkan peran kardioprotektif melalui regulasi multifaktorial pada sistem vaskular (Lorga et al., 2017). Estrogen mengaktifkan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) melalui: 1. Sinyal $ER\alpha/ER\beta$ terhadap meningkatnya produksi NO (vasodilator poten) selanjutnya Inhibisi ROS dapat menyebabkan menurunnya degradasi NO (Circulation Research, 2023). Lalu studi *in vivo* menunjukkan peningkatan aliran darah 30-40% pada wanita setelah menopause (JACC, 2022).

b) Data demografi pasien berdasarkan usia.

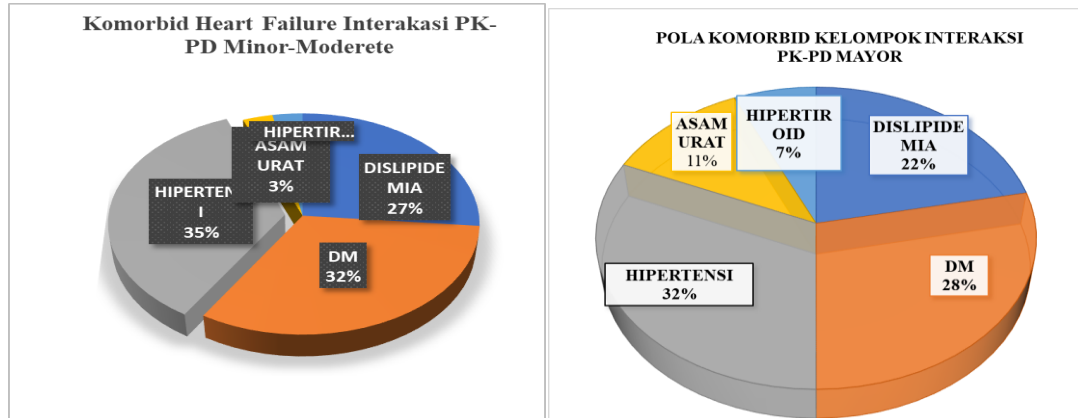
Tabel 2. Deskripsi Demografi Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Usia

Usia (Tahun)	Interaksi PK/PD Minor-Moderate (n)	Interaksi PK/PD Mayor (n)	Total (n)	Persentase (%)
20-30	0	2	2	3,73%
30-40	8	6	14	25,91%
50-60	9	8	17	31,48%
>60 Tahun keatas	10	11	21	38,88%
Total	27	27	54	100%

Hasil penelitian ini berbanding lurus dengan penelitian sebelumnya oleh Utami et al. (2018) yang menunjukkan bahwa pasien dengan gagal jantung tertinggi sebesar 28,% berada pada usia 60 tahun keatas memiliki prevalensi tertinggi. Dimana hasil tersebut sama dengan hasil di penelitian ini. Kejadian gagal jantung paling banyak terjadi pada pasien dengan usia di atas 60 tahun, karena kejadian CHF meningkat seiring bertambahnya usia (Sinjai et al., 2018). Hal ini bisa dikarenakan banyak faktor bahwa usia menjadi salah satu faktor yang menyebabkan seseorang menderita gagal jantung. Seiring bertambahnya usia, organ-organ tubuh akan semakin tidak berfungsi dengan baik, sehingga memengaruhi kemampuan tubuh untuk mempertahankan hemostasis, termasuk jantung. (Pangestu et al., 2020).

Peningkatan risiko gagal jantung seiring pertambahan usia merupakan fenomena multifaktorial yang melibatkan perubahan struktural, fungsional, dan molekuler pada sistem kardiovaskular. Berikut analisis komprehensif berdasarkan bukti terkini, adalah Berdasarkan sudah tuanya usia jantung menyebabkan penurunan fungsi, hal ini dibuktikan oleh penelitian terkini dengan teknik pencitraan *cardiac magnetic resonance T1 mapping* (Wong et al., 2023), ditemukan hasil akumulasi progresif faktor ekstraselular dengan laju peningkatan sebesar 1,5% per 10 tahun setelah mencapai usia 50 tahun. Kemudian bukti epidemiologis dari studi TRACK-ATTR (2022) mengungkapkan bahwa transthyretin amyloidosis memiliki prevalensi sebesar 13% pada populasi pasien *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) berusia di atas 75 tahun, menunjukkan korelasi signifikan antara usia lanjut dengan patologi ini. Akumulasi sel-sel tua yang tidak dapat membelah memicu inflamasi kronis melalui SASP (*Senescence-Associated Secretory Phenotype*). Disfungsi mitokondria menjadi faktor produksi ROS meningkat 50-100% pada lansia dan akibat disfungsi endotel: Produksi NO menurun 40-60% pada lansia. *Perubahan volume darah*: Penurunan volume intravaskular dengan peningkatan afterload (Wong et al., 2023).

c) Data diagram demografi pasien berdasarkan komorbid gagal jantung.

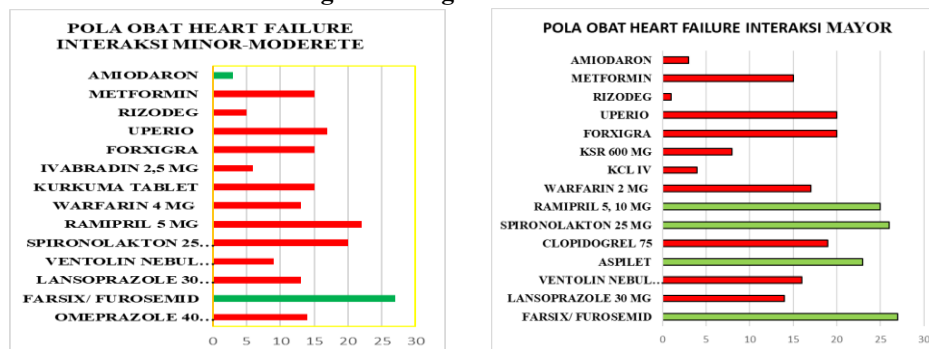


Gambar 1. Diagram Demografi Pasien Berdasarkan Komorbid

Berdasarkan gambar 1, kejadian tertinggi pasien CHF adalah hipertensi, yaitu sebanyak 32% dan 35% pada kedua kelompok. Salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskular seperti hipertensi yang berlangsung lama adalah tekanan darah tinggi yang dapat meningkatkan beban kerja jantung sehingga menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada jantung. Perubahan tersebut antara lain hipertrofi ventrikel kiri yang dapat mengakibatkan gagal jantung (Tackling & Borhade, 2023). Penyebab kedua penyakit penyerta pada pasien HF adalah diabetes melitus sebesar 28% dan 32%. Penyakit penyerta diabetes tersebut memiliki risiko terjadinya gagal jantung yang lebih tinggi akibat ketidaknormalan penanganan glukosa dan asam lemak bebas di jantung. Pada pasien diabetes melitus, terjadinya gagal jantung tidak hanya disebabkan oleh penyakit arteri koroner yang mendasarinya, tetapi juga berbagai kelainan patofisiologi dan metabolik yang disebabkan oleh perubahan metabolisme glukosa (Rosano et al., 2017).

Hasil komorbid dislipidemia menempati urutan ke 3 prosentase terbesar hal ini dikarenakan (kadar kolesterol dan trigliserida abnormal) meningkatkan risiko gagal jantung melalui beberapa cara. Pertama, penumpukan plak kolesterol di pembuluh darah koroner (aterosklerosis) dapat menyumbat aliran darah ke otot jantung, mengurangi suplai oksigen, dan melemahkan pompa jantung. Kedua, lemak berlebih dalam darah memicu peradangan kronis dan stres oksidatif, yang merusak sel-sel jantung dan memperburuk fungsi jantung. Ketiga, dislipidemia sering berkaitan dengan resistensi insulin dan obesitas, yang memperberat kerja jantung. Selain itu, partikel lemak kecil (seperti LDL teroksidasi) dapat langsung meracuni sel jantung, menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi. Akibatnya, jantung harus bekerja lebih keras, yang lama-kelamaan menyebabkan kelelahan otot jantung dan gagal jantung. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa kadar trigliserida tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko kematian mendadak pada pasien gagal jantung. Oleh karena itu, mengontrol kadar lemak darah penting untuk mencegah dan mengelola gagal jantung (ESC HF, 2023).

2. Data Pola Obat Pasien Gagal Jantung.



Gambar 2. Pola Resep Obat Pada Pasien Gagal Jantung

Berdasarkan Gambar 2, diperoleh penggunaan obat gagal jantung mempunyai terbanyak yang sering diresepkan pasien gagal jantung adalah furosemid dari 54 pasien yang di rawat inap 100% mendapatkan terapi tersebut. Hal ini dikarenakan faktor yang merupakan golongan diuretik *loop*. Furosemid bekerja dengan mekanisme berupa menghambat kontranspor $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$. Na^+ secara aktif dilepaskan dari sel ke dalam interstisium melalui pompa di membran basolateral yang bergantung pada $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$. Hal ini akan menyebabkan terjadinya diuresis dan berakhir dengan penurunan tekanan darah. Obat furosemid memiliki efek samping yang dapat menyebabkan meningkatnya pengeluaran kalium, banyaknya kalium yang tereksresi melalui urin menyebabkan kekurangan kalium dalam tubuh, yang disebut juga hipokalemia (Perki, 2020). Hipokalemia dapat meningkatkan eksitabilitas membran, meningkatkan automatisitas jantung, menunda repolarisasi ventrikel, dan membuat pasien rentan terhadap *aritmia reentrant*. Efek buruk progresif dari hipokalemia pada pasien gagal jantung juga dapat dimediasi oleh aldosterone yang telah terbukti menyebabkan fibrosis miokard, disfungsi diastolik, dan perkembangan

No.	Nama Obat	Jenis Interaksi	Tingkat Keparahan	Jumlah	Persentase (%)
1.	Ramipril + Spironolakton	Farmakodinamik	Mayor	2	6,06%
2.	Aspilet + Ramipril	Farmakodinamik	Mayor	5	15,15%
3.	Captopril + Spironolakton	Farmakodinamik	Mayor	1	3,03%
4.	Ramipril + Uperio	Farmakodinamik	Mayor	5	15,15%
5.	Amlodipine + Simvastatin	Farmakokinetik	Mayor	6	18,18%
6.	Aspirin + Bisoprolol	Farmakodinamik	Mayor	8	24,24%
7.	KSR + Spironolakton	Farmakodinamik	Mayor	1	3,03%
8.	Bisoprolol + Digoxin	Farmakokinetik	Mayor	1	3,03%
9.	Clopidogrel + Heparin	Farmakokinetika	Mayor	3	9,09%
10.	Seftriaxon + Heparin	Farmakodinamik	Mayor	1	3,03%
Total Interaksi dalam pasien				33	100%

penyakit gagal jantung (Srivastava & Young, 1995).

Penggunaan obat gagal jantung selanjutnya yang paling banyak lagi digunakan adalah ramipril yang merupakan golongan ACE. Penggunaan obat golongan ACE I merupakan obat yang paling banyak digunakan dalam terapi pengobatan GJK di Rumah Sakit UNS. Golongan ACE I adalah obat pilihan utama yang harus diberikan kepada semua pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40% kecuali terdapat kontraindikasi. Untuk menghindari efek samping seperti hiperkalemia dan hipotensi, maka ACE I diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal dan kadar kalium $<5,5 \text{ mEq/dL}$.

Tabel 3. Distribusi Interaksi Mayor (Resiko Tinggi) pasien Gagal Jantung.

Berdasarkan tabel 3, Interaksi obat yang berisiko tinggi (mayor) yang paling banyak terjadi pada pasien gagal jantung di Instalasi Rawat Inap RS akademik di kota Surakarta periode observasi bulan Maret – Mei 2025 yaitu bisoprolol dengan Aspirin. sebanyak 24,24% dengan kategori farmakodinamik. Dimana mekanisme kerja kedua obat ini Bisoprolol: Menghambat reseptor β_1 jantung mengakibatkan menurunnya denyut jantung dan tekanan darah. Sedangkan aspirin mempunyai efek menghambat COX-1 mengakibatkan berkurangnya produksi tromboksan A_2 (efek antiplatelet). Aspirin dapat mengurangi efek antihipertensi bisoprolol melalui inhibisi prostaglandin vasodilator (terutama PGI_2) yang bisa berisiko tidak terkontrolnya tekanan darah yang bisa memicu efek kardiak output di jantung berubah sehingga berisiko menyebabkan menurunnya efek ejeksi fraksi dan outcome klinis lain (*Drug Interaction Fact*, 2023).

Berdasarkan tabel 3, Interaksi mayor terbanyak di dominasi Amlodipine + Simvastatin, obat ini menyebabkan efek interaksi farmakokinetika yang sering terjadi yaitu obat ini bisa menyebabkan efek Amlodipin berpotensi menghambat enzim CYP3A4 di hati secara moderat, padahal simvastatin sangat bergantung pada enzim ini untuk metabolismenya (sekitar 90%). Akibat inhibisi ini, terjadi penurunan metabolisme simvastatin yang signifikan, sehingga kadar simvastatin dalam darah dapat meningkat 2-4 kali lipat dibandingkan penggunaan tunggal (*Clin Pharmacol Ther*, 2023).

Menurut *American College of Cardiology (ACC) Lipid Guidelines* (2023), Peningkatan kadar simvastatin yang berlebihan ini berisiko menimbulkan beberapa efek samping serius, antara lain: (1) miopati atau nyeri otot, (2) rabdomiolisis (kerusakan otot berat yang dapat menyebabkan gagal ginjal), dan (3) toksisitas hati. Kondisi ini terutama perlu diwaspadai pada penggunaan jangka panjang atau pada pasien dengan faktor risiko tambahan

Interaksi obat antara bisoprolol dan spironolakton terjadi dengan mekanisme farmakodinamik. Penggunaan kedua obat secara bersamaan dapat meningkatkan risiko hiperglikemia dan hipertrigliseridemia pada beberapa pasien, terutama pada pasien dengan diabetes mellitus. Selain itu, risiko perpanjangan interval QT dan aritmia akibat sotalol dapat meningkat akibat diuretik yang mengurangi kalium (*Drugs.com*). penggunaan obat bisoprolol dan spironolakton jika bersamaan dapat meningkatkan kalium serum, yang disebut juga hiperkalemia (*Medscape*). Interaksi obat selanjutnya antara obat ramipril dan spironolakton sebanyak 6,06% dengan kategori mayor. Pada penggunaan obat ramipril dan spironolakton terjadi dengan mekanisme farmakodinamik. Pemberian secara bersamaan antara ramipril dan spironolakton dapat meningkatkan risiko hiperkalemia. Penghambatan ACE I mengakibatkan penurunan sekresi aldosterone, yang dapat menyebabkan peningkatan kalium serum yang mungkin bersifat aditif dengan yang diinduksi oleh diuretik hemat kalium. Interaksi tersebut mungkin ringan pada sebagian besar pasien dengan fungsi ginjal normal. Jika spironolakton diresepkan dengan ACE I disarankan agar dosisnya tidak melebihi 25 mg/hari (*Drugs.com*)

Interaksi obat yang terakhir yaitu antara deksametason dan furosemide sebanyak 3,61% dengan kategori minor. Penggunaan obat deksametason dan furosemide terjadi dengan mekanisme farmakodinamik. Penggunaan kortikosteroid dan diuretik *loop* secara bersamaan dapat mengakibatkan peningkatan risiko hipokalemia. Kortikosteroid dapat menyebabkan hipokalemia dan gangguan elektrolit lainnya melalui efek mineralokortikoid, yang derajatnya bervariasi tergantung pada rute pemberian. Pasien yang menerima kortikosteroid dan diuretik *loop* harus dipantau secara ketat untuk mengetahui perkembangan hipokalemia, terutama jika diberikan dosis besar kortikosteroid lainnya (*Drugs.com*).

Tabel 4. Distribusi Interaksi Mayor (Resiko Tinggi) pasien Gagal Jantung.

Nama Obat	Type Interaksi	Tingkat Keparahan	Total	Persentase (%)
Dexamethasone + Furosemide	Farmakodinamik	Minor	7	15,90%
Uperio + Karvedilol	Farmakodinamik	Moderate	6	13,63%
Dexamethasone + Omeprazol	Farmakokinetika	Minor	5	11,36%
Bisoprolol + Amlodipin	Farmakodinamik	Minor	4	9,09%
Amlodipine + Bisoprolol	Farmakodinamik	Moderate	4	9,09%
Methylprednisolone + Furosemide	Farmakodinamik	Minor	2	4,54%
Karvedilol + Spironolakton	Farmakodinamik	Moderate	2	4,54%
Tyrozol + Warfarin	Farmakodinamik	Moderate	2	4,54%
Amlodipine + Metformin	Farmakodinamik	Moderate	2	4,54%
Aspilet + Bisoprolol	Farmakodinamik	Moderate	2	4,54%
Dexamethasone + Ondansetron	Farmakokinetika	Moderate	2	4,54%
Aspilet + Candesartan	Farmakodinamik	Moderate	1	2,27%
Furosemide + Digoxin	Farmakodinamik	Moderate	1	2,27%
Bisoprolol + Revatio	Farmakodinamik	Moderate	1	2,27%
Dexamethasone + Furosemide	Farmakodinamik	Minor	1	2,27%
Dexamethasone + Omeprazole	Farmakokinetika	Minor	1	2,27%
Total Interaksi dalam 27 pasien			44	100%

Hasil analisis data menunjukkan bahwa dari 27 pasien yang diteliti, tercatat 44 kejadian interaksi obat. Temuan ini mengindikasikan adanya rata-rata 1.63 interaksi obat per pasien, suatu angka yang mencerminkan beban interaksi farmakologis yang cukup signifikan dalam populasi penelitian. Tingginya rasio interaksi/pasien (>1) secara jelas menunjukkan praktik polifarmasi

yang ekstensif, di mana pasien menerima berbagai obat dengan potensi interaksi yang tinggi. Situasi ini terutama terjadi karena kompleksitas terapi gagal jantung yang melibatkan kombinasi berbagai obat kardiovaskular seperti penghambat sistem renin-angiotensin (RAS inhibitor), beta-blocker, dan diuretik, yang kemudian berinteraksi dengan obat-obatan untuk komorbiditas pasien, menciptakan jaringan interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik yang sangat kompleks.

Kondisi ini menegaskan perlunya monitoring intensif terhadap setiap pasien, dengan evaluasi interaksi obat yang bersifat individual. Perhatian khusus harus diberikan pada beberapa jenis kombinasi obat tertentu, terutama yang melibatkan obat dengan indeks terapi sempit, kombinasi yang mempengaruhi keseimbangan elektrolit (seperti kadar kalium dan magnesium), serta obat-obatan yang dimetabolisme melalui jalur enzim CYP450 yang sama. Temuan ini sesuai dengan berbagai literatur terkini yang menyoroti meningkatnya risiko interaksi obat seiring dengan bertambahnya jumlah obat yang dikonsumsi pasien gagal jantung.

Berdasarkan data pada tabel 4, kombinasi deksametason + furosemide merupakan interaksi obat yang paling sering dijumpai pada pasien CHF di RS Akademik di kota Surakarta tahun 2025 dengan prevalensi 20,48%, termasuk dalam kategori interaksi ringan. Mekanisme obat Interaksi antara deksametason dan furosemid meskipun tergolong dalam kategori minor, dapat menimbulkan gangguan elektrolit yang signifikan, khususnya hipokalemia (penurunan kadar kalium darah). Mekanisme utama interaksi ini terjadi melalui efek sinergistik pada ekskresi kalium, dimana furosemid bekerja dengan menghambat kotransporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ di ansa Henle sehingga meningkatkan ekskresi kalium melalui urine, sementara deksametason melalui aktivitas mineralokortikoidnya yang bersifat lemah dapat meningkatkan retensi natrium sekaligus ekskresi kalium di tubulus ginjal. Kombinasi kedua obat ini secara kumulatif akan memperkuat kehilangan kalium tubuh. (Lee et al, 2023).

Selain itu, interaksi ini juga mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit secara keseluruhan menyebabkan efek furosemid menimbulkan diuresis lebih cepat dari biasanya, sedangkan deksametason menyebabkan retensi natrium dan air, yang bersama-sama dapat mengakibatkan gangguan elektrolit seperti hipokalemia dan hipomagnesemia. Kondisi ini berpotensi memicu berbagai komplikasi klinis termasuk aritmia jantung (terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang mendasari), serta gejala neuromuskular seperti kelemahan otot atau kram. Risiko ini semakin meningkat pada pasien dengan faktor predisposisi tertentu seperti penggunaan dosis tinggi, terapi jangka panjang, atau adanya komorbiditas yang mempengaruhi keseimbangan elektrolit (Lee et al, 2023). Studi observasional oleh Lee *et al*, (2023) pada 150 pasien gagal jantung menunjukkan bahwa kombinasi ini meningkatkan risiko hipokalemia 2,3 kali lipat dibandingkan furosemid tunggal ($p < 0,05$), terutama pada dosis deksametason > 4 mg/hari. Dampak klinisnya meliputi: aritmia jantung (perpanjangan interval QT dan torsades de pointes), terjadinya rabdmiolisis, dan paralisis otot (*American Journal of Cardiology*, 2024).

Rekomendasi *European Society of Cardiology* tahun 2023 menyarankan pemantauan kalium serum setiap 72 jam jika kombinasi ini diperlukan, dengan target kadar 4,0-5,0 mEq/L pada pasien kardiovaskular. Alternatif yang lebih aman adalah penggunaan hidrokortison (aktivitas mineralokortikoid lebih rendah) atau suplementasi kalium oral/profilaksis (*Cardiorenal Medicine*, 2022).

Bisoprolol dan spironolakton merupakan interaksi obat yang paling sering dijumpai pada pasien CHF di RS akademik di kota Surakarta 2025 termasuk dalam kategori interaksi sedang. Kombinasi terapi ini berpotensi menimbulkan efek metabolik berupa peningkatan kadar glukosa darah dan trigliserida, khususnya pada pasien dengan komorbid diabetes melitus. Selain itu, terdapat risiko elektrokardiografi berupa perpanjangan interval QT dan peningkatan kerentanan terhadap aritmia ventrikel, yang diperberat oleh efek hipokalemik dari spironolakton.

Interaksi farmakologis signifikan lainnya terjadi antara ramipril dan spironolakton (6,02%) yang tergolong dalam kategori mayor. Mekanisme interaksi ini terutama melalui

potensiasi efek hiperkalemia akibat blokade sistem renin-angiotensin oleh ramipril dan retensi kalium dari spironolakton.

Pada kategori interaksi minor, kombinasi deksametason dan furosemid tercatat sebesar 3,61%. Interaksi ini berpotensi menimbulkan gangguan elektrolit, terutama hipokalemia, melalui mekanisme sinergistik diuresis kalium. Efek ini dapat bervariasi tergantung dosis dan rute pemberian kortikosteroid. Menurut rekomendasi Drugs.com, pemantauan ketat kadar elektrolit darah, khususnya kalium, diperlukan pada pasien yang menerima terapi kombinasi ini, terutama bila kortikosteroid diberikan dalam dosis tinggi atau jangka panjang.

3. Data kohort Singkat antara 2 kelompok

Tabel 5. Hasil analisis dengan statistik STATA tahun 2021 Studi kohort prospektif.

Interaksi Minor-moderate dengan Mayor terhadap Pharos-HF Outcome klinis berupa : Kreatinin, Tekanan Darah, Kalium, Ejeksi Fraksi dan kejadian Rehospitalisasi/Readmisi.

Interaksi (Minor-Moderet (E-) dan Mayor (E+))	Outcome Klinis										
	Pharos-HF Outcome Klinis	N (54)	Readmisi 30 hari			Readmisi 60 hari			Readmisi 90 hari		
			OR (95%)	P	RR	OR (95%)	P	RR	OR (95%)	P	RR
Kreatinin	27	15 (CI 4.05-55.44)	0.000	4.5 (CI 1.95-10.34)	6.57 (CI 1.86-22.83)	0.002	3.26 (CI 1.28 – 22.83)	9.23 (CI 2.36 – 35.06)	0.00	4.23 (CI 1.43 – 12.53)	
Tekanan darah		1.07 (CI 0.36 – 3.12)	0.902	1.02 (CI 0.64-1.64)	0.33 (CI 0.10-1.04)	0.05	0.644 (CI 0.411-1.00)	0.73 (CI 0.24-2.21)	0.59	0.88 (CI 0.55-1.32)	
Kalium	27	21.85 (CI 5.18-90.28)	0.000	7.08 (CI 2.34-21.36)	30.69 (CI 4.53-59.33)	0.0000	13.06 (CI 1.88-90.55)	27.14 (CI 4.02 – 51.21)	0.001	12.09 (CI 1.74 - 83.7)	
Ejeksi fraksi		0.45 (CI 0.13 - 1.51)	0.205	0.5 (CI 0.13-1.51)	0.58 (CI 0.18-1.85)	0.368	0.68 (CI 0.30-1.55)	0.52 (CI 0.16-1.16)	0.2771	0.63 (CI 0.28-1.43)	

Keterangan =

OR = Odd Ratio : ukuran asosiasi antara paparan (faktor risiko) dan kejadian (misalnya penyakit) dalam penelitian epidemiologi.

RR = Statistik yang menunjukkan apakah sebuah intervensi atau variabel tertentu memiliki efek terhadap hasil penelitian

CI: Koefisien Interval

Tabel 5. Data penelitian ini dijelaskan bahwa kreatinin mempunyai dampak resiko yang dominan terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi dan memiliki potensi yang kuat dengan nilai p signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) pada 30 hari pertama pasca rawat inap, memiliki resiko kejadian readmisi di 60 hari dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$) pasca rawat inap dan hasil p signifikansi sebesar 0,01 ($p < 0,05$) dengan kejadian readmisi/rehospitalisasi 90 hari pasca rawat inap. Hasil ini memiliki odds ratio dengan (95%). Data diperoleh bahwa nilai OR (*Odds Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval lebih dari 1 ($OR > 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kreatinin terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai hasil bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) dengan kelompok tidak terpapar (interaksi minor-moderate) mempunyai peluang yang tinggi terjadinya rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari.

Data diperoleh bahwa nilai RR (*Risk Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan interaksi mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval lebih dari 1 ($OR > 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kreatinin terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai kesimpulan bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) dengan kelompok tidak terpapar (interaksi minor-moderate) mempunyai peluang yang tinggi terjadinya rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari.

Penelitian ini berbanding lurus dengan Elisabeth dan David tahun (2022) menyebutkan bahwa Kadar rasio urea-kreatinin yang lebih tinggi dikaitkan dengan tingkat kematian pasien rawat inap yang lebih tinggi, rawat inap ulang di rumah sakit dalam waktu 30 hari, dan lama rawat inap yang lebih lama. Meskipun demikian, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio urea-kreatinin yang lebih tinggi dan rawat inap di unit perawatan intensif. Rasio urea-

kreatinin yang tinggi dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk pada pasien rawat inap penyakit ginjal kronis. Hal ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut untuk memahami dasar patofisiologis untuk hubungan ini dan untuk mengidentifikasi intervensi yang efektif (Elisabeth dan David, 2022).

Hal ini disebabkan karena beberapa faktor. Faktor tersebut sebagai berikut : 1. Kreatinin dan fungsi ginjal: Kreatinin adalah produk limbah yang dihasilkan tubuh ketika otot digunakan. Ginjal yang sehat akan menyaring kreatinin dari darah dan membuangnya melalui urine. 2. Kreatinin tinggi dan rehospitalisasi: Peningkatan kadar kreatinin serum (SCr) dapat menjadi tanda adanya gangguan ginjal, baik akut maupun kronis. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko rehospitalisasi karena beberapa alasan: adanya komplikasi penyakit jantung dengan penyakit ginjal kronis (PGK): Pada pasien dengan PGK, peningkatan kreatinin menunjukkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan, yang dapat menyebabkan komplikasi dan memerlukan perawatan medis lebih lanjut, termasuk rawat inap berulang.

Sebuah studi prospektif multisenter yang lebih baru dari Jepang, menunjukkan bahwa tingkat UCR pada saat dimulainya dialisis dikaitkan dengan kematian karena semua penyebab, dan lebih kuat terkait dengan kematian daripada eGFR atau klirens kreatinin saja. Gagal ginjal: Kerusakan ginjal yang parah (gagal ginjal) akan menyebabkan penumpukan kreatinin dalam darah dan meningkatkan risiko komplikasi yang memerlukan rawat inap berulang. Kemudian bisa disebabkan faktor risiko kardiovaskular: Peningkatan kreatinin juga dapat menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskular, yang seringkali menjadi penyebab utama rawat inap dan rehospitalisasi. Alasan selanjutnya Kreatinin sebagai prediktor: Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar kreatinin, baik sebelum maupun setelah operasi, dapat menjadi prediktor independen untuk morbiditas (tingkat kesakitan) dan mortalitas (tingkat kematian) pada pasien, termasuk risiko rehospitalisasi. Kadar kreatinin dan rasio urea-kreatinin: Peningkatan rasio urea-kreatinin juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian, rawat inap ulang, dan lama rawat inap yang lebih lama.

Tabel 5 menunjukan bahwa penelitian ini dijelaskan bahwa kalium mempunyai dampak resiko yang dominan terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi dan memiliki potensi yang kuat dengan nilai p signifikansi sebesar 0,00 ($p < 0,05$) pada 30 hari pertama pasca rawat inap, memiliki resiko kejadian readmisi di 60 hari dengan nilai $p = 0,00$ ($p < 0,05$) pasca rawat inap dan hasil p signifikansi sebesar 0,01 ($p < 0,05$) dengan kejadian readmisi/rehospitalisasi 90 hari pasca rawat inap. Hasil ini memiliki odds ratio dengan (95%). Data diperoleh bahwa nilai OR (*Odds Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval lebih dari 1 ($OR > 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kretainin terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai kesimpulan bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) mempunyai peluang yang lebih tinggi terjadinya rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari. Data diperoleh bahwa nilai RR (*Risk Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan interaksi mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval lebih dari 1 ($OR > 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kalium terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai kesimpulan bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) dengan kelompok tidak terpapar (interaksi minor-moderate) mempunyai peluang atau efek yang tinggi terjadinya rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari.

Hasil penelitian ini mempunyai hasil yang berbanding lurus dengan Ferreira *et al* tahun (2020). menunjukkan bahwa Tingkat diskalemi (kenaikan/penurunan) nilai kalium dikaitkan dengan kematian karena semua penyebab, dan lebih kuat terkait dengan meningkatkan risiko kematian daripada nilai kalium yang stabil. Meningkatkan risiko gangguan kalium dapat meningkatkan rasio kejadian lebih cepat rawat inap berulang. Kemudian bisa disebabkan faktor risiko kardiovaskular: Peningkatan kalium juga dapat menjadi faktor risiko penyakit

kardiovaskular, yang seringkali menjadi penyebab utama rawat inap dan rehospitalisasi. Data tersebut bisa dikarenakan beberapa faktor, faktor tersebut antara lain:

Kalium (K^+) merupakan kation intraseluler dominan dalam tubuh manusia dan memainkan peran kritis dalam menjaga homeostasis seluler. Gangguan regulasi kadar kalium dapat memicu disfungsi sistem saraf, otot, pencernaan, serta kelainan kardiovaskular yang dapat mempengaruhi kondisi klinis hingga mengancam jiwa. Pada pasien gagal jantung, diskalemia baik hipokalemia maupun hiperkalemia sering terjadi akibat multifaktor, termasuk patofisiologi gagal jantung, komorbiditas penyerta, dan efek samping terapi farmakologis. Kondisi ini memiliki dampak prognostik yang signifikan. Hipokalemia, khususnya, berkorelasi dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, di mana risiko tersebut meningkat secara progresif seiring penurunan kadar kalium serum di bawah 4,0 mmol/L, dengan eskalasi risiko yang nyata pada kadar $<3,5$ mmol/L. Di sisi lain, hiperkalemia ($>5,5$ mmol/L) juga dikaitkan dengan outcome yang buruk, meskipun interpretasi hubungan kausalnya kompleks akibat confounding factor seperti penghentian terapi penghambat sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) yang justru dapat memperburuk prognosis. Tinjauan ini menyajikan rekomendasi berbasis bukti untuk tata laksana diskalemia, termasuk pendekatan koreksi kadar kalium dan penggunaan agen pengikat kalium dalam praktik klinis (Ferreira et al, 2020).

Hiperkalemia pada gagal jantung sering dikaitkan dengan penggunaan RAASi (ACE inhibitor/ARB/MRA) termasuk penggunaan ARNi sacubitril-valsartan, dan juga usia lanjut, DM, dan CKD (yaitu, pasien yang paling diuntungkan oleh RAASi). Terjadinya hiperkalemia sering membatasi penggunaan RAASi dan/atau menyebabkan pengurangan dosis dan penghentian, sehingga mengurangi potensi manfaatnya.

Hiperkalemia merupakan perhatian utama bagi dokter, terutama yang berkaitan dengan penggunaan mineralokortikoid renin aldosteron dengan obat spironolakton mempunyai kawatiran akan hiperkalemia dan kurangnya penggunaan terapi RAAS *inhibitor* dapat mendukung kejadian hiperkalemia, karena sebagian besar pasien gagal jantung mengalami hiperkalemia sedang hingga berat dengan terapi RAAS *inhibitor*, risiko yang bertambah parah dengan adanya penyakit ginjal dan diabetes komorbid, terutama pada orang tua (Chang AR, et al, 2016). Dalam populasi gagal jantung kajian literasi Internasional kontemporer yang besar ditemukan bahwa hiperkalemia, gangguan fungsi ginjal, dan hipotensi merupakan penyebab utama RAASi tidak diresepkan atau kurang dosis (Maggioni et al, 2013) dan dalam analisis besar dari Swedish Heart Failure Registry, CKD dan usia lanjut merupakan alasan utama tidak digunakannya MRA, terlepas dari kadar K^+ dan faktor pengganggu lainnya (Savarese et al, 2018).

Tabel 5. Data penelitian ini menunjukkan bahwa outcome klinis tekanan darah dan ejeksi fraksi tidak mempunyai dampak resiko yang tidak terlalu dominan terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi sehingga tidak memiliki potensi yang kuat terhadap nilai p signifikansi sebesar 0,902 (30 hari) p 0,05 (60 hari) p 0,590 (90 hari) yang berarti nilai value ($p>0,05$) pasca rawat inap. Hasil ini memiliki odds ratio dengan (95% koefisien interval). Data diperoleh bahwa nilai OR (*Odds Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval kurang dari 1 ($OR < 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kretinin terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai kesimpulan bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) dengan kelompok tidak terpapar (interaksi minor-moderate) mempunyai peluang yang relative rendah berkaitan rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari.

Data diperoleh bahwa nilai RR (*Risk Ratio*) dari berbagai variabel interaksi obat minor-moderate dan interaksi mayor mempunyai nilai 95% koefisien interval kurang dari 1 ($OR > 1$) dari semua data interaksi obat di outcome klinis kretinin terhadap kejadian rehospitalisasi/readmisi 30, 60 dan 90 hari yang berarti mempunyai kesimpulan bahwa kelompok paparan (interaksi mayor) dengan mempunyai peluang yang tinggi terjadinya rehospitalisasi pada setiap waktu 30,60, 90 hari. Hal ini disebabkan karena interaksi mayor merupakan interaksi yang berat terhadap kejadian

manifestasi klinis dan dikaitkan dengan perburukan selama perawatan di fasilitas Kesehatan hingga di rumah. Disisi lain intrekasi mayor atau beresiko tinggi ini mempunyai efek yang sinergi dan antagonis terhadap obat yang diminum pasien dari resiko penurunan nilai kalium, penurunan tekanan darah yang tidak dapat di prediksi, kenaikan-penurunan nilai kalium, kenaikan nilai kreatinin, berpengaruh terhadap nilai ejeksi fraksi dan lain sebagainya.

SIMPULAN

1. Data demografi jenis kelamin dan semakin bertambahnya usia mempunyai peran dalam meningkatkan prevalensi penyakit gagal jantung.
2. Interaksi obat Mayor dengan 2 outcome klinis (kreatinin, kalium) terhadap readmisi 30-60-90 hari mempunyai pengaruh yang signifikan $P < 0,05$. Terjadinya Interaksi Obat PK-PD mayor dan outcome klinis (tekanan darah, ejeksi fraksi) terhadap kejadian readmisi 30-60-90 hari tidak memiliki pengaruh yang signifikan $P > 0,05$ dengan nilai P lebih dari 0,05.
3. Peluang interaksi mayor mempunyai resiko terhadap nilai klinis berupa gangguan (kalium kreatinin) pada kasus gagal jantung disertai komorbid diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia.
4. Interaksi farmakokinetika-farmakodinamika (PK-PD) obat mayor mempunyai peluang lebih besar terhadap kejadian Readmisi (Rehospitalisasi pada 0 – 90 hari pasca rawat inap) dengan nilai $OR > 1$ serta $RR > 1$ yang berarti mempunyai peluang serta pengaruh lebih besar di banding kelompok yang tidak terpapar (interaksi minor-moderate).

DAFTAR PUSTAKA

- Chang AR, Sang Y, Leddy J, et al. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system. *Hypertension* 2016;67:1181–8.
- Drugs.com. 2024. <https://www.drugs.com/interaction>.
- DiPiro, J. T., DiPiro, C.V., Wells, B. G., Schwinghammer, T. L. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. 9th ed. McGraw-Hill Education. United States.
- [ESC] European Society of Cardiology. 2016. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Acute and and Chronic Heart Failure.
- Inaguma D, Koide S, Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Hasegawa M, dkk. Rasio nitrogen urea darah terhadap kreatinin serum pada awal dialisis dikaitkan dengan mortalitas: Sebuah studi kohort prospektif multisenter. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018;22(2):353–364. doi: 10.1007/s10157-017-1458-x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39 e14.
- Lorga, A., Cunningham, C. M., Moazeni, S., et al. 2017. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences*, 8(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>.
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–84.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B elohlá'vek J, Bo' hm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Duka't A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjo' strand M,

- Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
- Nurkhalis, & Adista, R. J. 2020. Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Gagal Jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika* 3(3): 36–46. <https://doi.org/10.35324/jknamed.v3i3.106>.
- Orso F, Fabbri G and Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI). 2020. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*. Edisi kedua. PERKI. Indonesia.
- Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS) BPOM RI. 2020 diakses 22 Juni 2024 dari <http://pionas.pom.go.id/ioni/lampiran-1-interaksi-obat>.
- Rajadurai J, Tse HF, Wang CH, Yang NI, Zhou J and Sim D. Understanding the Epidemiology of Heart Failure to Improve Management Practices: An Asia-Pacific Perspective. *J Card Fail*. 2017;23:327- 339.
- Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, Vu QN, Siu CW, Yin WH and Cowie MR. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol*. 2016;223:163-167.
- Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1326–34.
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW and Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-2486.
- Siswanto B, Hersunarti N, Erwinanto, Barack R, Pratikto R, Nauli S and Lubis A. PEDOMAN TATALAKSANA GAGAL JANTUNG. PERHIMPUNAN DOKTERSPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA. 2015:48
- Turana Y, Tenglawan J and Soenarta AA. Asian management of hypertension: Current status, home blood pressure, and specific concerns in Indonesia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:483-485
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476–88.
- Ziaeian B and Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-78.