

BAB II

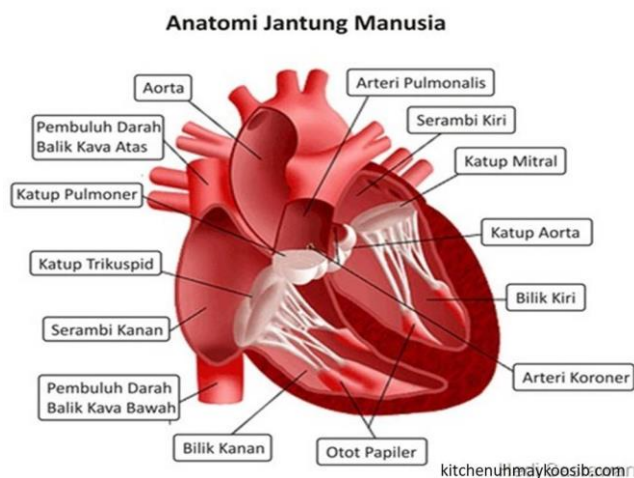
TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Anatomi Pembuluh Darah

a. Definisi

Salah satu organ vital yang ada dalam diri manusia disebut Jantung. Jantung berfungsi sebagai pusat sirkulasi darah. Jantung akan berulang kali berkontraksi untuk memompa darah kaya oksigen ke seluruh arteri. Serambi kanan, yang menerima darah dari pembuluh darah kotor, serambi kiri, yang menerima darah bersih dari paru-paru, dan bilik kanan, yang memompa darah kotor keluar dari jantung, membentuk empat ruang jantung. menuju paru-paru. Ventrikel kiri, bersama dengan paru-paru, bertanggung jawab untuk memindahkan darah bersih tubuh dari jantung (Rilianto, 2015).



Gambar 2.1 Anatomi Jantung (Rilianto, 2015)

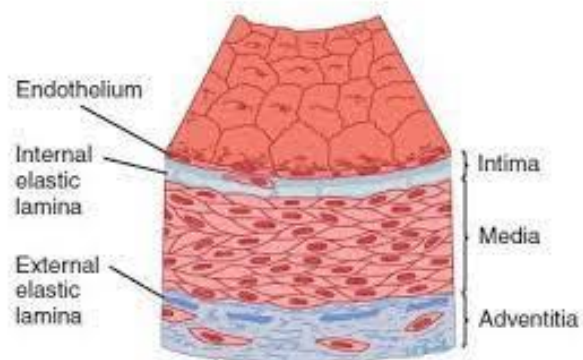
b. Patofisiologi Penyakit Jantung

Tersumbatnya pembuluh jantung oleh plak pembuluh darah merupakan tanda awal penyakit jantung, terutama penyakit jantung koroner. Penimbunan kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) pada dinding arteri, yang mengurangi aliran darah dan dapat merusak pembuluh darah., merupakan

faktor utama penyebab penyumbatan pembuluh darah. Penyakit jantung memiliki tanda dan gejala peringatan yang berbeda, dan para korban sering mengungkapkan kelelahan dan hari kerja yang panjang. Sesak napas, nyeri di dada yang terasa seperti ditindih benda berat, bahkan panas dan sensasi seperti diremas sering terjadi pada penderitanya. (Nadianto, 2015).

c. Histologi Pembuluh Darah

Tunica intima, tunica medium, dan tunica adventitia adalah tiga lapisan berurutan yang menyusun dinding arteri darah secara histologis; semakin besar pembuluhnya, semakin terlihat ketiga lapisan tersebut (Eroschenko, 2013).



Gambar 2.2 Susunan lapisan pembuluh darah manusia (Ganong' r, 2012)

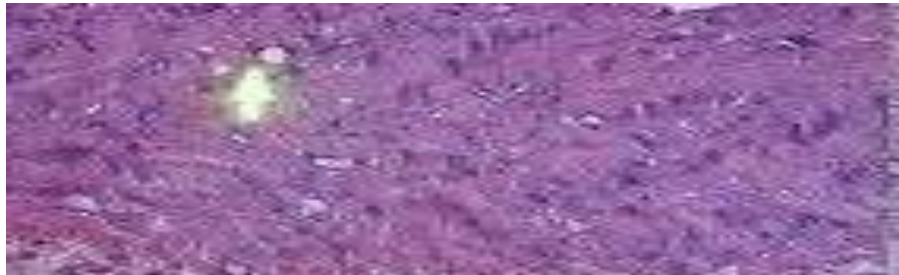
Tiga tunika tunika adventitia, tunika medium, dan tunika intima membentuk susunan arteri manusia dari luar ke dalam. Lamina elastis eksternal mengelilingi tunika adventitia dan tunika media, sedangkan lamina elastis internal mengelilingi tunika media dan tunika intima (Eroschenko, 2013).

Menurut Edwin L. Biermann (2015), lamina basalis yang merupakan jaringan ikat di bawahnya berhubungan dengan sel endotel di intima. Sel-sel utama dinding arteri yang menghasilkan jaringan ikat, termasuk kolagen, serat elastis, dan proteoglikan, diperkirakan ditemukan di tunika media.

Tunica adventis, sementara itu, terdiri dari saraf dan vasavasorum.

d. Plak Ateroma

Bagian dalam tunica media, yang terdiri dari inti lemak (kolesterol), sel, dan debris berwarna kekuningan yang lembut dan ditutupi oleh membran berserat putih yang padat, merupakan tempat lesi intimal yang dikenal sebagai ateroma, plak ateroma, atau lemak fibro terjadi. Memiliki struktur yang merambah pembuluh darah dan menyumbat lumen pembuluh, melemahkan struktur pendukung dan menimbulkan masalah. Sel (termasuk leukosit, makrofag, dan sel otot polos), matriks ekstraseluler (mengandung kolagen, serat elastis, dan proteoglikan), dan lemak intraseluler dan ekstraseluler adalah konstituen utama ateroma seperti pada gambar 2.3 (Kumar *et al*, 2013).



Gambar 2.3 Penampang Histologi Aterosklerosis pada Dinding Aorta

Keterangan: Sebuah atheroma besar dapat dilihat di sebelah kiri di bagian kecil penampang aorta ini. Ateroma ini memiliki beberapa celah kolesterol. Bisul dan pendarahan terlihat di permukaan paling kiri. Emboli atheromatous adalah konsekuensi yang agak jarang meskipun terjadi ulserasi (Klatt, 2018)

Garis lemak (fatty streaks), yang sebagian besar terdiri dari makrofag dan sel T, terakumulasi sebagai sel lemak endotel pada tahap awal perkembangan ateroma. Karena bintik-bintik ini tidak naik, aliran darah tidak terhambat olehnya. Orang yang lebih muda mungkin mengembangkan bercak lemak tanpa

gejala yang berkembang perlahan seiring waktu menjadi atheroma di kemudian hari atau hilang (Kumar *et al*, 2013).

e. Fisiologi Pembuluh Darah

Ketegangan otot polos dan fungsi sel endotel yang sehat harus dipertahankan guna menopang aktivitas metabolisme pada dinding pembuluh darah, terutama arteri. Aliran darah segar mengisi arteri setiap kali jantung berdetak (Gutyon *et al* 2013). Kenneth S. Saladin (2012) menegaskan bahwa tekanan akan meningkat secara substansial lebih tinggi pada sistolik dan turun hingga hampir nol pada diastolik jika arteri kencang dan kurang distensibilitas. Namun, ketika arteri berada dalam kondisi baik, arteri akan mengembang pada setiap sistolik dan membantu mengurangi upaya yang diperlukan untuk memompa darah. Fleksibilitas jaringan ini dengan demikian menjaga tekanan darah agar tidak turun ke nol saat jantung dalam keadaan diastole. Akibatnya, arteri elastis "memuluskan" variasi tekanan dan mengurangi tekanan pada arteri yang lebih kecil. Sebagian besar darah berada di pusat pembuluh selama pelebaran pembuluh darah, dan aliran rata mungkin cukup cepat. Aliran darah berkurang karena pembuluh menyempit karena lebih banyak darah diangkut lebih dekat ke dinding (Saladin, 2012).

Bikimia sel otot polos tercermin dalam metabolisme vaskular. Ada rute katabolik dan anabolik. Metabolisme anaerobik digunakan oleh sel-sel ini untuk memproses glukosa. selanjutnya glikolisis aerobik. Asam lemak, kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida dapat disintesis oleh sel dinding arteri. Meskipun sel otot polos dapat menggunakan berbagai substrat endogen untuk memenuhi kebutuhan strukturalnya, mereka lebih suka menggunakan lipid dan lipoprotein yang telah dikirim ke dinding. Lipoprotein yang melewati sel endotel dengan memasuki vesikel pinositik. Untuk memfasilitasi masuknya

lipoprotein ke dalam sel melalui endositosis adsorptif, sel otot polos mengandung reseptor permukaan unik dengan afinitas tinggi untuk apoprotein tertentu pada permukaan lipoprotein kaya lipid (Biermann, 2015).

2. Aterosklerosis

a. Definisi

Menurut Kwan Kyu Park dan Sung Won Youn (2015), aterosklerosis adalah penyakit yang kompleks dan progresif yang ditandai dengan metabolisme lipid yang tidak normal, peradangan, dan trombosis. Media intima dan tunika mengumpulkan lipid dan bahasa berserat. Peradangan dan peningkatan makrofag dan limfosit yang melepaskan sitokin inflamasi, terutama yang mendukung perubahan vaskular, terjadi bersamaan dengan pembentukan lesi aterosklerotik (Inova *et al*, 2015).

b. Etiologi

Meskipun penyebab aterosklerosis tidak jelas, sejumlah variabel berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Untuk memenuhi persyaratan strukturalnya (pengisian membran), Asam lemak, kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida semuanya dapat diproduksi oleh sel dinding arteri dari bahan endogen. Namun, lipid daripada lipoprotein plasma yang diangkut ke arteri tampaknya lebih disukai oleh sel otot polos. lipoprotein diangkut ke seluruh sel melalui vesikel pinositotik, yang ditemukan di dinding sel. Sel otot polos memiliki reseptor permukaan khusus yang memiliki afinitas kuat untuk apoprotein tertentu pada permukaan lipoprotein yang kaya lipid, sehingga lipoprotein lebih mudah masuk ke dalam sel melalui endositosis adsorptif. Namun, dengan cara yang tidak terkontrol dan tidak bergantung pada reseptor, Kolesterol lipoprotein dapat meningkatkan pengendapan kolesterol dengan meningkatkan masuknya kolesterol ke dalam sel otot polos. Berbagai zat

pengatur tumbuh juga dapat disekresikan oleh sel otot polos dan sel endotel. Karena kemampuannya untuk mengeluarkan bahan kimia yang dapat menghasilkan vasokonstriksi atau vasodilatasi, sel endotel dapat mengatur tonus pembuluh darah, seperti NO, serta molekul sitokin dan adhesi yang memengaruhi interaksi antara sel darah yang bersirkulasi. Namun, tidak diyakini bahwa salah satu dari proses metabolisme ini yang menjadi penyebab aterosklerosis (Edwin L, 2015).

Menurut Edwin L. Bierman (2015), sel otot polos dan jaringan ikat terakumulasi secara difus di intima dengan penuaan arteri normal, menyebabkan penebalan bertahap serta penumpukan kumulatif dari stingomyelin dan kolesterol linoleat. Selain itu, perubahan fungsional yang terkait dengan penuaan menyebabkan peningkatan kekuatan vaskular secara progresif. Agar aterosklerosis berkembang, jumlah dukungan eksternal juga mempengaruhi kapasitas pembuluh darah yang telah kehilangan fleksibilitasnya untuk menahan tekanan hidrostatik yang berlawanan.

c. Klasifikasi

Ada dua bentuk dislipidemia: primer dan sekunder. Memiliki dislipidemia primer disebabkan oleh kondisi keturunan bermanifestasi sebagai kelainan pada protein reseptor. Perubahan ini dapat diakibatkan oleh cacat pada satu gen (monogenik) atau beberapa gen (poligenik). Sedangkan dislipidemia sekunder disebabkan oleh perubahan pola makan dan olahraga yang tidak memadai.

Penggunaan alkohol kronis, sindrom nefrotik, diabetes melitus, dan penggunaan beta-blocker, kortikosteroid, kontrasepsi oral, dan obat lain semuanya dapat menyebabkan dislipidemia sekunder.

Tabel 2.8 Klasifikasi kadar lipid

Lipid	Optimal (mg/dL)	Borderline (mg/dL)	Risiko Tinggi (mg/dL)
Kolesterol Total	<200	20-239	≥240
LDL-c	<60-130	130-159	≥160
HDL-c	≥60	40-50	<40
Trigliserida	<140	150-199	≥200

Tabel 2.9 Berbagai kelas dislipidemia primer

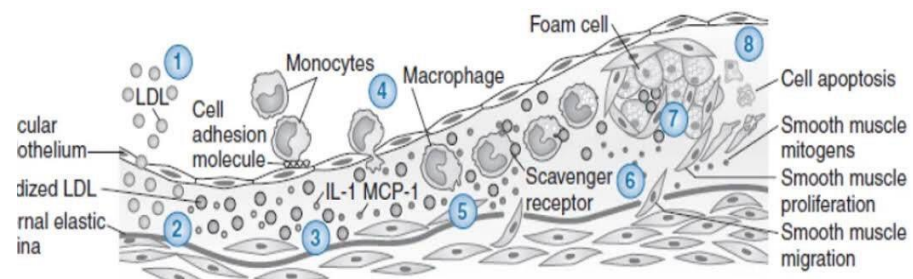
Tipe	Jenis	Penyebab	Prevalensi	Peningkatan Lipoprotein Plasma
I	Defisiensi familial lipoprotein lipase	Genetik	1:20 sampai 1:12	Kilomikron
II	Hiperkolesterolemia familial	Genetik	1:250	LDL
III	Disbetalipoproteinemia familial	Genetik	1:1000 sampai 1:250	LDL, kilomikron
IV	Hipertrigliseridemia familial	Multifaktorial Genetik	1:100 sampai 1:50	VLDL
V	Hiperlipidemia familial campuran	Genetik	1:100 sampai 1:50	VLDL, LDL

Tabel 2.10 Terapi statin intensitas tinggi, sedang, dan rendah

	Intensitas Tinggi	Intensitas Sedang	Intensitas Rendah
Penurunan LDL-c	≥50%	30% – 49%	<30%
Statin	Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin 10 mg
	-	Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40-80 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1-4 mg	Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

d. Patogenesis

Paparan lemak dari waktu ke waktu inilah yang menyebabkan aterosklerosis berkembang. Setelah itu, disfungsi endotel berkembang. Lapisan sel yang dikenal sebagai endotelium adalah apa yang membuat darah tidak menyentuh dinding pembuluh darah. Dengan menyeimbangkan vasodilatasi dan vasokonstriksi, endotelium, organ yang aktif secara metabolik dan penghalang yang sangat selektif, berkontribusi secara signifikan terhadap pemeliharaan homeostasis vaskular (Kyong-Ha Park et al, 2015).



Gambar 2.4 Diagram evaluasi plak aterosklerosis

- 1) Akumulasi partikel lipoprotein intima. Lipoprotein berwarna lebih gelap menunjukkan perubahan lipoprotein (oksidasi atau glikasi).
- 2) Produksi sitokin lokal diinduksi oleh stres oksidatif, termasuk komponen LDL yang dimodifikasi (MIDL).
- 3) Sitokin ini menyebabkan pelepasan bahan kimia yang menyebabkan migrasi leukosit ke intima dan molekul adhesi yang mengikat leukosit.
- 4) Monosit darah distimulasi oleh zat seperti faktor stimulasi koloni makrofag (M-CSF) setelah memasuki dinding pembuluh darah, yang merangsang ekspresi reseptor scavenger.
- 5) Penyerapan mLDL oleh makrofag dan produksi sel busa makrofag dimediasi oleh reseptor scavenger. Mereka adalah sumber tambahan bahan kimia efektor seperti

metalloproteinase matriks dan anion superoksida serta sitokin.

- 6) Sel-sel otot polos bermigrasi dari media ke lapisan intima
- 7) Penumpukan matriks pada plak aterosklerotik difasilitasi oleh pembelahan dan elaborasi matriks ekstraseluler sel otot polos intima. *Fatty streak* menjadi *fibrofatty lesion* pada titik ini.
- 8) Pada tahap lanjutan, dapat terjadi klasifikasi.

e. Faktor Risiko

Banyak teori yang ada pada beberapa etiologi aterosklerosis. Faktor risiko klasik dan non klasik dapat dibedakan. Selain itu, variabel yang dapat diobati meliputi hiperkolesterolemia, hipertensi, merokok, dan diabetes melitus, serta usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, dan genetika. Hiperkolesterolemia, yang berkembang sebagai akibat dari kolesterol tinggi lemak dan kandungan lemak kaya kolesterol ester, merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis. Infark miokard lebih mungkin terjadi dalam keadaan ini (Kumar *et al*, 2013).

f. Patofisiologi

Aterosklerosis biasa terjadi pada daerah dimana terdapat tegangan arteri darah rendah yang memungkinkan penumpukan lipoprotein dan perlekatan leukosit ke endotelium, sehingga akhirnya terjadinya proses aterosklerosis. Pada pembuluh darah yang karakteristik seperti ini adalah daerah percabangan bifurcation dan daerah yang berbentuk kurva (melengkung) (Djangan, 2015).

g. Tatalaksana

Ada sejumlah langkah penting yang dapat dilakukan untuk mencegah aterosklerosis sebelum berkembang menjadi penyakit pembuluh darah utama, antara lain:

- 1) Aktif secara fisik, makan makanan dengan lemak tak jenuh dan kolesterol minimal, dan pertahankan berat badan yang sehat.
- 2) Kendalikan hipertensi melalui diet bergizi, sering berolahraga, dan, jika perlu, obat antihipertensi.
- 3) Mengontrol kadar gula dengan cara yang sama
- 4) Menghindari rokok (Gutyan *et al*, 2012)

Pada dasarnya, ada dua cara untuk mengobati aterosklerosis: terapi non medis berdasarkan modifikasi pola makan dan suplemen, dan terapi non medis berdasarkan perubahan gaya hidup. Ini berupaya menghentikan tubuh memproduksi terlalu banyak radikal bebas (Adi, 2014)

Dua jenis perawatan medis dapat digunakan: mengurangi kadar kolesterol LDL dan memberikan obat anti inflamasi. Beberapa obat dapat diberikan dalam kombinasi dengan proses pencegahan produksi kolesterol LDL, antara lain:

- 1) Obat pilihan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL adalah statin. Statin diproyeksikan untuk meningkatkan kadar HDL lebih dari 15% karena mereka dapat menurunkan kadar trigliserida (TG) dan LDL masing-masing lebih dari 55% dan lebih dari 30%. Dalam enam minggu, tujuan terapi harus tercapai. Meskipun jarang, efek samping hati mungkin terjadi; pasien harus mengelola fungsi hati mereka.
- 2) Fibrat merupakan obat kombo terbaik untuk menurunkan kadar TG yang berlebihan. Batu empedu dan efek samping gastrointestinal sering terjadi. Obat ini mudah berinteraksi dengan obat lain, sehingga memungkinkan untuk menggantikan penggunaannya dengan fenofibrate, yang umumnya kurang berinteraksi dengan obat lain.
- 3) Niasin (asam nikotinat) adalah pilihan obat tambahan untuk menurunkan kolesterol. Lebih dari 25% TG dan LDL dapat

dikurangi dengan niasin. Untuk individu dengan dislipidemia aterogenik, niasin dapat diberikan sendiri atau bersamaan dengan statin. Seiring dengan kemerahan pada tubuh dan wajah, efek samping juga dapat mempengaruhi sistem pencernaan. Efek negatif ini akan dikurangi dengan meningkatkan dosis secara bertahap.

- 4) *Bile acid sequestrant* tidak diserap tetapi asam empedu di usus meningkat. Aman untuk anak-anak, ibu hamil, dan ibu menyusui untuk menggunakan obat ini. Karena obat ini menaikkan kadar TG sekaligus menurunkan kadar LDL, tidak disarankan bagi mereka yang memiliki kadar TG tinggi. Pasien yang tidak dapat mengonsumsi statin dapat menggunakan obat Ezetimibi yang diresepkan secara teratur. Ketika digunakan bersamaan dengan statin, obat ini sangat efektif dalam menurunkan kadar LDL. Selain itu, obat ini memiliki sedikit efek negatif (Adi, 2014)

3. Interaksi Obat

a. Definisi

Interaksi obat adalah salah satu elemen yang memengaruhi seberapa baik respons tubuh terhadap terapi dan secara klinis signifikan jika membuat obat yang berinteraksi menjadi lebih toksik atau kurang efektif. Ada mekanisme interaksi obat farmakokinetik dan farmakodinamik derajat rendah, sedang, dan berat (Maindoka *et al*, 2017).

b. Tipe Interaksi Obat

1) Farmakokinetik

Ketika satu obat mengubah distribusi, penyerapan, metabolisme, atau ekskresi obat lain, ini disebut sebagai interaksi obat. Penyerapan dapat dipengaruhi oleh pemberian obat secara simultan yang mengubah pH atau motilitas, seperti halnya dengan beberapa terapi antiulkus atau antidiare (tetrasiklin dan kation divalen, kolestiramin

dan obat anion). Persaingan untuk pengikatan protein, seperti yang ditunjukkan dengan obat sulfa dan pengikatan bilirubin ke albumin, atau perubahan lokasi pengikatan jaringan, seperti dalam kasus penghambat saluran digitalis dan kalsium atau kuinidin, dapat mengakibatkan perubahan dalam distribusi. Contoh pada perubahan metabolisme pengobatan lansoprazole dengan clopidogrel. Dengan mencegah enzim CYP450 2C19 berfungsi, lansoprazole akan mencegah clopidogrel terurai menjadi metabolit aktifnya. Interaksi farmakokinetik biasanya mengubah konsentrasi zat aktif tubuh atau metabolitnya, yang mengubah respons terapeutik yang diantisipasi (Ashraf, 2012).

2) Farmakodinamik

Interaksi obat dengan efek farmakologi juga akan terjadi dengan obat lain yang sebanding dengan obat yang bersangkutan. Sebagian besar pasien yang memakai obat yang berinteraksi dengan perawatan yang sebanding memiliki interaksi ini, biasanya dengan tingkat intensitas yang bervariasi. Interaksi farmakodinamik sinergis terjadi ketika dua atau lebih obat yang digunakan pada saat yang sama dapat menghasilkan efek sinergis atau efek yang lebih menguntungkan dibandingkan jika digunakan secara individual. Sebagai contoh adalah pada pemberian aspirin dan ramipril. Pemberian aspirin dan ramipril bersamaan dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan. Aspirin dapat menurunkan kemampuan obat untuk menurunkan tekanan darah dari ramipril maka penggunaan kombinasi dapat dihindari atau gunakan obat alternatif (Ismail *et al.*, 2013).

c. Level Interaksi Obat

Berdasarkan level signifikansi klinis, interaksi obat diklasifikasikan ke dalam tiga level, yakni

1) Keparahan *mayor*

Suatu interaksi dianggap sangat parah jika interaksi tersebut memiliki kemungkinan besar menyebabkan bahaya yang signifikan bagi pasien, termasuk kejadian yang dapat membahayakan hidup mereka atau mengakibatkan bahaya yang bertahan lama pada salah satu bagian tubuh pasien. Contohnya pada penggunaan Aspirin dengan Rampiril yang dapat mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan.

2) Keparahan *moderate*

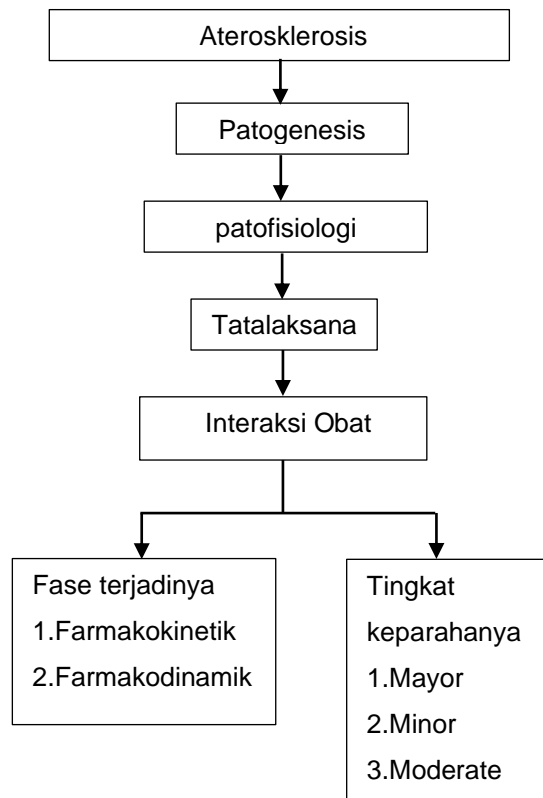
Jika salah satu bahaya yang mungkin terjadi pada pasien mungkin terjadi, tetapi tidak terlalu parah daripada yang signifikan, interaksi tersebut dikategorikan sebagai tingkat keparahan sedang. Keadaan klinis pasien dapat berubah sebagai akibat dari efek interaksi moderat, yang memerlukan perawatan lebih lanjut, rawat inap, dan/atau tinggal di rumah sakit lebih lama. Dengan mengubah metabolisme enzim CYP2C19 hati, misalnya, Lansaprazole menurunkan efek Clopidogrel saat dikonsumsi.

3) Keparahan *minor*

Sebuah interaksi minor mungkin terjadi dapat dikatakan berbahaya terhadap pasien jika terjadi suatu kelalaian. Interaksi ini kurang penting karena merupakan salah satu dari sedikit yang ditentukan dalam dokumen, risiko terhadap pasien terkadang diabaikan, dan frekuensi interaksi dibatasi. Contohnya pada penggunaan ISDN dengan Alprazolam yang dapat mengakibatkan hipotensi. (Sulistiyowatiningsih E, 2016)

B. Kerangka Teori Penelitian

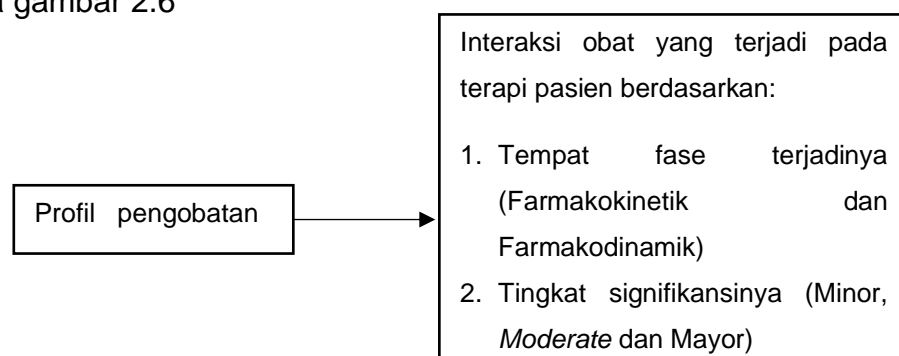
Kerangka teori dari penelitian yang dilakukan ini dapat dilihat pada gambar 2.5



Gambar 2.5 Kerangka Teori Penelitian

C. Kerangka Konsep Penelitian

Kerangka konsep dari penelitian yang dilakukan ini dapat dilihat pada gambar 2.6



Gambar 2.6 Kerangka Konsep penelitian

D. Keterangan Empiris

Hasil penelitian deskriptif dengan observasi cross-sectional dan observasi retrospektif dilakukan oleh (Rachmadani, 2022) di instalasi rawat jalan RS TK II Dr. Soepraoen Malang. Hasil penelitian menunjukkan interaksi farmakodinamik berjumlah 21 kasus (91,30%) dari total jumlah interaksi obat, sedangkan interaksi farmakokinetik berjumlah 2 kasus (8,70%). Selain itu, ditemukan keparahan ringan pada 3 kasus (14,28%) dan berat pada 18 kasus (85,72%). Peneliti tertarik melakukan penelitian di Rumah Sakit Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda karena dilaporkan terdapat 1412 pasien di sana yang menderita aterosklerosis.