

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi

Sekitar 30% dari populasi memiliki tekanan darah di atas 140/90 mmHg. Laki-laki lebih banyak daripada perempuan pada usia di bawah 45 tahun, tetapi pada usia 45 hingga 54 tahun, perempuan sedikit lebih banyak. Pada usia lebih dari 54 tahun, perempuan lebih banyak daripada laki-laki (Defronzo and Thier, 1980). Tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia, dan hipertensi biasanya terjadi pada individu lanjut usia yang berusia di atas 55 tahun, meskipun mereka memiliki tekanan darah normal. Namun, sebagian besar orang, sekitar 90%, mempunyai pra-hipertensi sebelum didiagnosis menderita hipertensi, biasanya terjadi antara dekade ketiga dan kelima kehidupan (Defronzo and Thier, 1980).

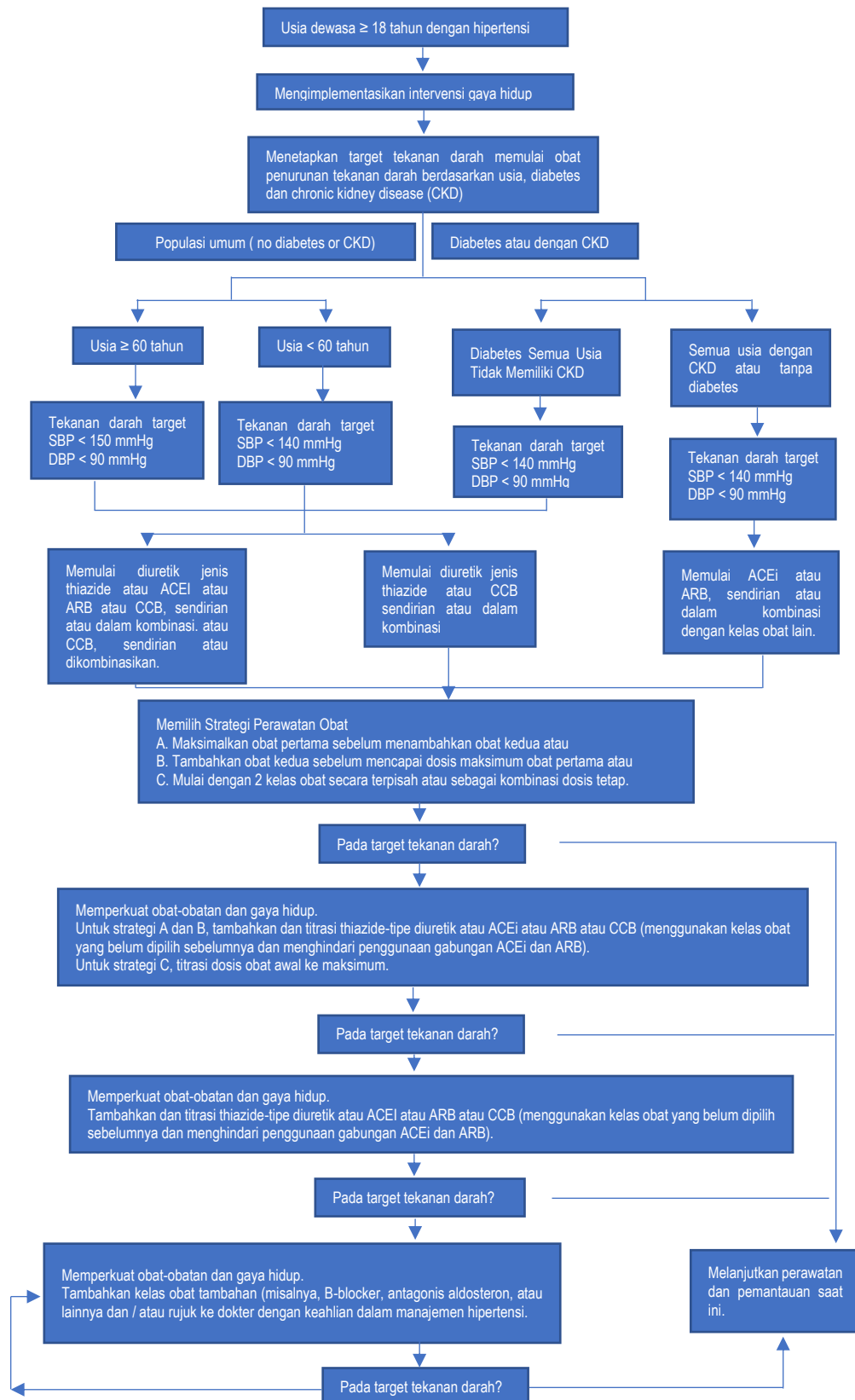
2.2 Etiologi

Hipertensi primer adalah suatu bentuk hipertensi yang etiologi patofisiologinya tidak diketahui. Hipertensi jenis ini tidak dapat disembuhkan namun dapat ditangani. Berdasarkan literatur, lebih dari 90% penderita hipertensi menderita hipertensi primer. Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi terhadap terjadinya hipertensi telah diidentifikasi, namun belum ada teori pasti yang dapat ditetapkan mengenai patogenesis hipertensi primer. Hipertensi seringkali menunjukkan pola kekeluargaan, yang menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam perkembangan hipertensi primer. Ada banyak karakteristik genetik dari gen-gen ini yang mempengaruhi keseimbangan natrium. Selain itu, telah terdokumentasi adanya mutasi genetik yang mengubah ekskresi kalikrein urin, pelepasan nitric oxide, ekskresi aldosteron, steroid adrenal, dan angiotensinogen (Yulanda, 2017)

2.3 Hipertensi

Menurut JNC VIII, hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri (TD) yang menetap dengan nilai $<140/90$ mmHg untuk pasien < 60 tahun, dan $<150/90$ mmHg untuk pasien ≥ 60 tahun (Joint and Committee, 2016).

2.4 Terapi hipertensi



Bagan 2.1 Algoritma pengobatan hipertensi JNC 8 (Joint and Committee, 2016)

Ada beberapa jenis obat antihipertensi, sehingga strategi terapeutik diperlukan untuk memilih terapi awal, termasuk menggabungkan beberapa obat antihipertensi. Penilaian awal melibatkan identifikasi faktor risiko. Kehadiran komorbiditas dan tingkat kerusakan organ target memiliki peran penting dalam menentukan pilihan obat antihipertensi. Sebelum membahas lebih lanjut tentang terapi farmakologis untuk hipertensi, peran manajemen modifikasi gaya hidup terus memainkan peran penting. Perubahan gaya hidup harus dilanjutkan selama fase observasi (sebelum mencapai ambang hipertensi), bahkan jika pasien telah diresepkan obat antihipertensi. Modifikasi gaya hidup memiliki potensi untuk meningkatkan efektivitas obat antihipertensi, terutama dalam hal penurunan berat badan dan pengurangan asupan garam. Mengadopsi perubahan gaya hidup juga sangat penting dalam meningkatkan profil risiko kardiovaskular selain menurunkan tekanan darah (Kandarini, 2017)

2.5 Obat-obat Hipertensi

a. Angiotensin II Receptor Blocker

Sel-sel juxtaglomerular di ginjal bertanggung jawab untuk melepaskan renin, yang memfasilitasi konversi angiotensinogen menjadi angiotin I (ATI) di hati. Angiotensin I (ATI) diubah menjadi angiotenzin II (ATII) oleh tindakan enzim konversi angiotensin (ACE) serta rute lain yang tidak tergantung pada ACE (Maggioni, 2006). ATII adalah peptida vasoaktif utama dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan berinteraksi dengan dua reseptor, AT1 dan AT2. Aktivasi reseptor angiotensin II (ATII) oleh ATII menyebabkan peningkatan tekanan darah sebagai akibat dari kontraksi otot halus di pembuluh darah, peningkatan ketahanan terhadap aliran darah di seluruh tubuh, peningkatan aktivitas sistem saraf simpati, dan retensi natrium (Na) dan air karena peningkatan reabsorpsi Na di tubulus konvolusi proximal (Cernes, Mashavi and Zimlichman, 2011). Reabsorpsi natrium dalam tubulus konvolut proximal disebabkan terutama oleh angiotensin II (ATII) dan, secara tidak langsung, oleh peningkatan sintesis aldosteron di kortik adrenal, yang pada gilirannya mempromosikan reabsorpsinya natrium di tubulus distal. Tingkat angiotensin II yang tinggi dan persisten (ATII) mengakibatkan pertumbuhan dan multiplikasi sel-sel otot halus dan otot jantung,

disfungsi endotel, agregasi platelet, respon inflamasi yang meningkat, dan memfasilitasi apoptosis. Sebaliknya, ikatan ATII dengan reseptor AT2 menyebabkan vasodilasi sebagai hasil dari peningkatan sintesis oksida nitrat dan bradykinin (Maggioni and Latini, 2002). Selain itu, stimulasi reseptor AT2 mengakibatkan eliminasi garam di ginjal. Antagonisme reseptor AT2 menunjukkan efek menghambat proliferasi sel dan memberikan perlindungan kardiovaskular (Cernes, Mashavi and Zimlichman, 2011). Blokir *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) dapat terjadi pada beberapa tingkat. RAAS-blocker mencakup berbagai jenis obat. Inhibitor renin langsung (DRI) menghambat produksi renin. ACEI, atau inhibitor enzim konversi angiotensin, memblokir konversi AT1 menjadi AT2 dengan menghambat enzim Konversi Angiotenzin. ARB, atau penghalang reseptor angiotensin, melawan efek AII pada reseptor AT1. Aldosterone antagonis mencegah efek aldosteron (Weber, 2002)(Malacco *et al.*, 2004).

b. *Calcium Channel Blockers*

Calcium channel blockers (CCBs) bekerja dengan menghambat masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Mereka mencapai ini dengan mengikat ke saluran kalsium tipe L-voltage-gated yang ditemukan di otot jantung. Vasodilasi perifer dapat diinduksi oleh efek ini, terutama yang diamati pada dihidropiridin, sedangkan non-dihydropyridin dapat memiliki efek inotropik negatif pada otot jantung, menekan nodus sinoatrial dan atrioventrikular, mengakibatkan kontraksi jantung yang berkurang dan kecepatan konduksi (McKeever and Hamilton, 2023).

Tabel 2.1 Daftar obat golongan *calcium channel blockers* (PERHI, 2021)

Kelas	Obat	Dosis mg/hari	Frekuensi/hari
Obat obat Lini Utama			
CCB- dihidropiridin	Amlodipin	2,5 - 10	1
	Felodipin	5 - 10	1
	Nifedipin	20 - 60	1
	GITS		
	Lercanidipin	10 - 20	1
CCB- nondihidropiridin	Diltiazem SR	180 - 360	2
	Diltiazem CD	100 - 200	1
	Verapamil SR	120 - 480	1 atau 2

c. Diuretik

Thiazide diuretics, seperti *thiazide*, memiliki mekanisme tindakan yang tidak sepenuhnya dipahami. *Thiazide* menghambat transportasi Na/Cl natrium di tubulus distal melalui saluran memblokir. *Thiazide* memiliki efek minimal pada tubulus proximal dengan mengganggu transportasi natrium, tetapi tindakan utama mereka adalah pada tubul distal. *Thiazide* menyebabkan kelelahan volume awal yang terkait dengan penurunan output jantung, tetapi ini pulih setelah 6 hingga 8 minggu pengobatan melalui mekanisme regulasi diri sementara tekanan darah tetap terkendali. Pengambilan diuretik *thiazide* akut dapat mengaktifkan sistem renin-angiotensin dan menyebabkan resistensi vaskular sistemik yang menghalangi respons yang menguntungkan terhadap terapi diuretika. Peningkatan aktivitas renin-angiotensin dapat diselesaikan dengan pengobatan *thiazide* kronis, dan penambahan ACE inhibitor atau ARB dapat meningkatkan kontrol tekanan darah. Mekanisme tidak dipahami dengan baik, namun *thiazide* diuretik memiliki efek vasodilator *moderat*. (Akbari and Khorasani-Zadeh, 2023).

d. *B-bloker*

Beta-blocker efektif karena mereka mencegah ikatan kalsium dengan reseptor beta1, beta2, dan beta-3. Reseptor beta-1 sebagian besar hadir di miokardium,

Reseptor beta-2 terletak di otot halus bronkus dan pembuluh darah perifer, sedangkan reseptor beta-3 ditemukan di jaringan lemak di sekitar jantung. *Cardioselective* beta-blocker, seperti metoprolol succinate, metoprolol tartrate, atenolol, betaxolol dan acebutolol secara khusus memblokir reseptor beta-1 yang mengakibatkan bronkospasme berkurang. Beta-blocker melakukan efeknya dengan memblokir ikatan katekolamin dengan reseptor beta. Tindakan ini menginduksi efek inotropik negatif, mengakibatkan penurunan denyut jantung dan dengan demikian mengurangi konsumsi oksigen. (Farzam and Jan, 2023).

e. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*

ACEI berfungsi dengan menghambat pembentukan Angiotensin II dari angiotensin I, yang merupakan *vasoconstrictor* yang kuat dan aktivator sekresi aldosteron. ACE inhibitor juga mencegah degradasi bradykinin, menyebabkan batuk kering dan merangsang sintesis agen vasodilator lainnya seperti prostaglandin E2 dan prostacycline. (Ganet-Schoeller and Ducamp, 2010).

2.6 Interaksi Obat

2.6.1 Pengertian Interaksi Obat

Interaksi obat merujuk pada perubahan efek dari suatu obat karena adanya obat lain ketika diberikan secara bersamaan, yang mengakibatkan perubahan dalam efektivitas atau toksisitas obat lain. Mekanisme interaksi dapat dibagi menjadi dua kategori: interaksi farmakokinetik yang terjadi selama tahap penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi, dan interaksi farmakodinamik yang terjadi ketika efek dari obat dapat diubah oleh obat lain (Hanutami and Dandan, 2019).

2.6.2 Klasifikasi Interaksi

Klasifikasi interaksi dibagi menjadi tiga kelompok: *minor*, *moderat*, dan *major*. Interaksi *minor* adalah interaksi yang mempengaruhi dan ringan atau masih dapat diterima dan tidak memerlukan perubahan pengobatan. Interaksi *moderat* adalah interaksi yang dapat terjadi selama pengobatan dan memiliki risiko efek sedang, yang mungkin memerlukan perhatian medis atau menyebabkan kerusakan organ. Interaksi mayor adalah interaksi obat-obat. Hal ini dapat

menyebabkan konsekuensi klinis, keparahan pasien, dan bahkan kematian (Rantisari *et al.*, 2021).

2.7 Mekanisme Interaksi Obat

Menurut PIONAS BPOM RI (2015) Interaksi obat dapat bersifat farmakodinamik atau farmakokinetik.

2.7.1 Interaksi Farmakodinamik

Interaksi Farmakodinamik terbagian mandiri dari interaksi obat-obatan yang menetapkan efek farmakologis atau efek samping yang berlawanan atau serupa. Interaksi ini dapat terjadi karena persaingan untuk reseptor yang sama atau antara obat-obatan yang bertindak pada sistem fisiologis yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diprediksi berdasarkan sifat farmakologis dari obat-obatan yang berinteraksi. Biasanya, interaksi obat juga terjadi dengan obat-obatan serupa. Interaksi ini terjadi pada tingkat yang berbeda pada sebagian besar pasien yang menerima obat-obatan yang berinteraksi satu sama lain.

2.7.2 Interaksi Farmakokinetik

Interaksi dengan tablet mengakibatkan tablet mengalami pemrosesan, distribusi, metabolisme, atau pengolahan ketika. Dengan demikian, interaksi ini dapat meningkatkan atau mengurangi ketersediaan obat-obatan di seluruh tubuh, menghasilkan efek farmakologis. Interaksi ini tidak dapat diprediksi dan hanya mempengaruhi subset kecil pasien yang mengonsumsi kombinasi obat ini. Interaksi farmakokinetik mungkin tidak terjadi dengan obat-obatan serupa lainnya, kecuali jika obat-obat tersebut memiliki sifat farmakokinetik yang sama.

Interaksi farmakokinetik dapat digolongkan menjadi beberapa kelompok:

a. Mempengaruhi absorpsi

Interaksi obat dapat mempengaruhi tingkat penyerapan atau jumlah total yang diserap. Secara klinis, penundaan penyerapan tidak sangat signifikan, kecuali konsentrasi plasma yang tinggi diperlukan. (Sebagai contoh, selama administrasi obat analgesik). Namun, penurunan jumlah yang diserap dapat membuat perawatan tidak efektif.

b. Menyebabkan perubahan pada ikatan protein

Sebagian besar obat menyebabkan interaksi jangka panjang dengan protein plasma karena interaksi tidak spesifik. Akibatnya, obat dapat menggantikan obat lain, menyebabkan peningkatan jumlah bentuk bebas dan memungkinkan distribusi dari plasma ke tempat aksi. Ini menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam potensi hanya jika tingkat obat yang terikat sangat tinggi (lebih dari 90%) dan tidak tersebar secara merata di seluruh tubuh. Namun, perubahan posisi jarang menghasilkan perbaikan sementara, karena penambahan bentuk bebas juga meningkatkan eliminasi obat.

c. Mempengaruhi metabolisme.

Banyak obat yang mengalami biotransformasi di dalam organ hati. Induksi obat dari sistem enzim mikrosomal hati dapat menyebabkan perubahan bertahap dalam tingkat metabolisme obat lain mengakibatkan konsentrasi plasma rendah dan efek obat berkurang. Penghentian obat induksi dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat lain di plasma, yang menyebabkan gejala toksisitas. Barbiturates, griseofulvin, beberapa obat antiepileptik, dan rifampicin adalah induktor enzim penting. Obat-obatan yang efektif meliputi warfarin dan kontrasepsi oral. Sebaliknya, ketika satu obat menghambat metabolisme obat lain, tingkat plasma meningkat, mengakibatkan peningkatan yang cepat dalam efeknya.

d. Mempengaruhi ekskresi ginjal

Obat ini diekskresikan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi aktif di tubulus ginjal. Terjadi persaingan antar obat yang menggunakan mekanisme transpor aktif yang sama di tubulus proksimal.

2.8 Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Keparahan interaksi dapat diklasifikasikan menjadi tiga tingkatan: *minor*, *moderat*, dan *major*. Masuk dalam kategori *minor* apabila kemungkinan terjadi interaksi pada pasien karena kelalaiannya. Kategori dianggap *moderat* bila ada interaksi pasien dan diperlukan pemantauan. Efek interaksi *moderat* berpotensi mengakibatkan perubahan status klinis pasien, sehingga memerlukan perawatan tambahan atau rawat inap yang berkepanjangan di rumah sakit. Suatu interaksi

diklasifikasikan sebagai tingkat keparahan *major* bila menimbulkan risiko terhadap kehidupan pasien dan dapat mengakibatkan kerusakan atau kecacatan (Dasopang, Harahap and Lindarto, 2015).

2.9 Drugcom

Drugs.com adalah situs informasi pengobatan independen terbesar dan paling banyak dikunjungi yang tersedia di Internet. Tujuan kami adalah menjadi sumber informasi obat dan kesehatan terkait yang paling tepercaya di Internet. Kami akan mencapai tujuan ini dengan menyajikan informasi yang independen, obyektif, komprehensif dan terkini dalam format yang jelas dan ringkas bagi konsumen dan profesional kesehatan. Basis Data Informasi Obat Drugs.com didukung oleh beberapa pemasok informasi medis independen terkemuka, termasuk; Perkumpulan Apoteker Sistem Kesehatan Amerika, Cerner Multum dan Micromedex. Konten obat individual (atau kelas obat) yang dikumpulkan oleh sumber-sumber ini ditinjau oleh rekan sejawat dan disampaikan oleh Drugs.com (Drug.com).

2.10 Drugbank

DrugBank Online adalah sumber online yang komprehensif dan dapat diakses secara bebas yang berisi informasi tentang obat-obatan dan target obat. Sebagai sumber daya untuk bioinformatika dan kimia, kami mengintegrasikan informasi obat yang terperinci (yaitu kimia, farmakologi, dan kedokteran) dengan informasi target obat yang komprehensif (yaitu urutan, struktur, dan jalur). DrugBank Online banyak dimanfaatkan oleh industri farmasi, ahli kimia obat, apoteker, dokter, pelajar, dan masyarakat umum. Dengan cakupannya yang luas, referensi yang komprehensif, dan deskripsi data yang terperinci, DrugBank memungkinkan kemajuan yang signifikan dalam pengobatan berbasis data (Drugbank).

2.11 Medscape

Medscape adalah situs web terkemuka yang digunakan oleh dokter dan profesional kesehatan di seluruh dunia. Ini tidak hanya menyediakan pendapat ahli dan berita medis terbaru, tetapi juga memberikan informasi penting tentang obat-obatan dan penyakit yang harus diketahui oleh perawat. Selain itu, Medscape menyediakan kesempatan pendidikan medis berkelanjutan (CME) dan pendidikan

profesional yang relevan. Lebih dari 8.000 monografi obat termasuk obat resep dan over-the-counter, serta herbal dan suplemen. Lebih dari 7.600 artikel tentang penyakit, kondisi, dan prosedur termasuk dalam database kami, yang semuanya dilengkapi dengan gambar dan video instruksional. sumber daya yang tidak diperlukan, seperti pengidentifikasi pil, kalkulator medis, dan alat untuk memeriksa interaksi obat (Medscape).