

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi adalah suatu kondisi dimana tekanan darah mengalami peningkatan yaitu tekanan sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg ketika dilakukan pengukuran secara berulang (Perki, 2015). Tekanan darah sistolik (TDS) merupakan tekanan darah yang terjadi saat jantung menguncup sedangkan tekanan darah diastolik (TDD) adalah terjadinya relaksasi pada otot jantung (Gunawan, 2007).

2. Klasifikasi

Berdasarkan *Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations* (JNC 8) mengklasifikasikan hipertensi untuk pasien dewasa yang berumur 18 tahun atau lebih menjadi empat kelompok yaitu normal, prehipertensi, hipertensi tahap 1, dan hipertensi tahap 2 dapat dilihat pada Tabel 2. Hal itu didasarkan pada pengukuran tekanan darah sebanyak dua kali atau lebih.

Apabila berdasarkan tabel 2, seseorang dikatakan hipertensi apabila tekanan sistolik sama atau melebihi 140 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau melebihi 90 mmHg (Bell, *et al.*, 2015)

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi Berdasarkan JNC 8

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi tahap 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi tahap 2	≥160	atau ≥100

3. Etiologi

Penyebab dari hipertensi biasanya terbagi menjadi dua yaitu hipertensi primer dan sekunder:

a. Hipertensi Primer

Hipertensi primer atau hipertensi esensial merupakan suatu penyakit tekanan darah tinggi yang penyebabnya tidak dapat diketahui. Hampir 90% kasus hipertensi disebabkan hipertensi primer. Terdapat kemungkinan karena faktor keturunan dan lingkungan. Faktor keturunan atau genetik berpengaruh pada kepekaan terhadap natrium, stres resistensi insulin, dan reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor. Sedangkan diet, obesitas, stres emosi dan kebiasaan merokok merupakan faktor lingkungan (Gunawan, 2008).

b. Hipertensi Sekunder

Tekanan darah tinggi yang diketahui penyebabnya. Biasanya dikarenakan gangguan pada ginjal, endokrin, kelainan saraf pusat, dan penggunaan dari obat-obatan (Gunawan, 2008).

4. Patofisiologi

Hipertensi dapat terjadi apabila terbentuknya *Angiotensin II* dari *Angiotensin I* oleh enzim *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. ACE mempunyai peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Apabila perfusi apparatus juxtaglomerulus yang berada di ginjal mengalami penurunan maka enzim renin akan dikeluarkan. *Angiotensinogen* yang diproduksi di hati akan dirubah menjadi *Angiotensin I* oleh renin. Kemudian *Angiotensin I* diubah menjadi *Angiotensin II* oleh ACE yang diproduksi oleh paru-paru. *Angiotensin II* inilah yang dapat meningkatkan tekanan darah karena memiliki sifat sebagai vasokonstriktor (Setiati, 2014).

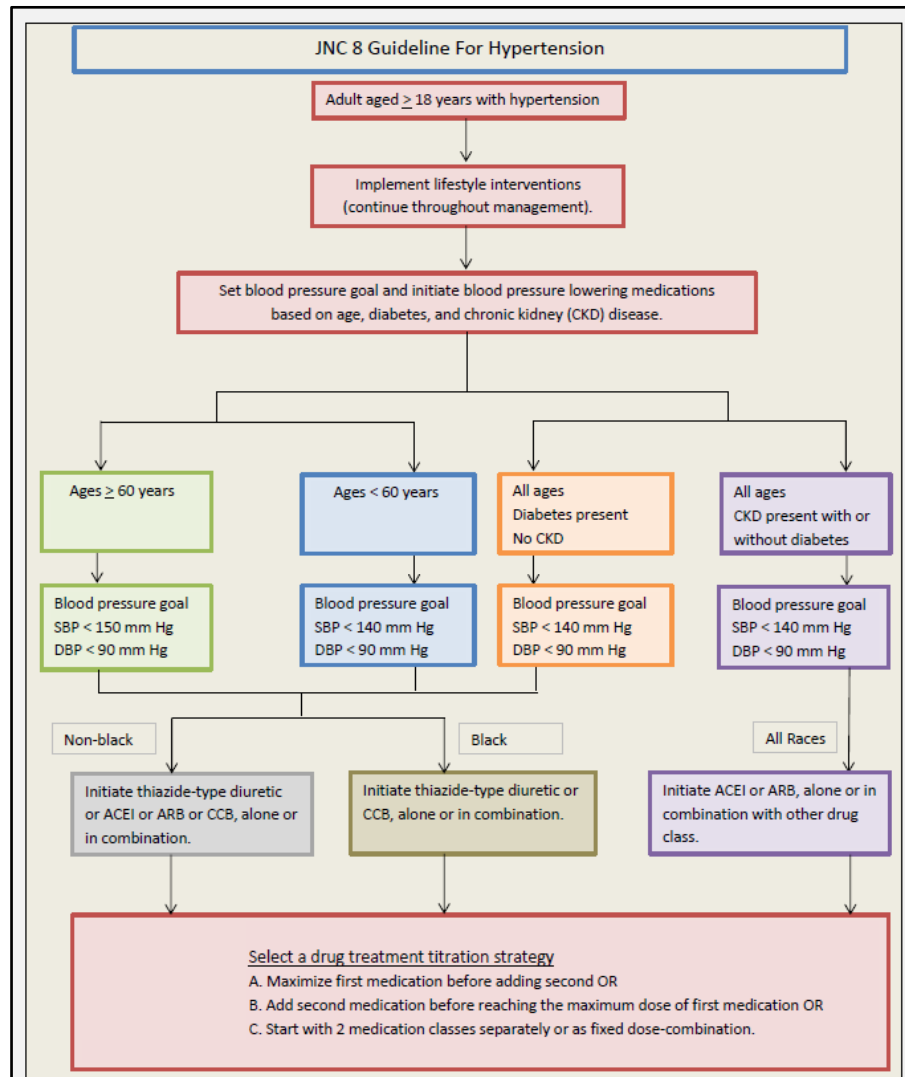
5. Komplikasi

Hipertensi yang terjadi dalam jangka panjang dapat menyebabkan rusaknya organ tubuh seperti jantung, ginjal, otak, pembuluh darah perifer, dan mata. Kerusakan pada jantung dapat menyebabkan gagal jantung. Apabila pembuluh darah di otak pecah dapat menyebabkan stroke. Selain itu penyakit ginjal kronis hingga gagal ginjal dapat terjadi. Hipertensi jangka panjang juga dapat mempercepat terjadinya arterosclerosis dan retinopati pada mata (Gunawan, 2008).

6. Penatalaksanaan Terapi

Terapi hipertensi bertujuan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat dari tekanan darah tinggi. Penurunan tekanan darah dapat dievaluasi dua hingga empat minggu setelah diberikan terapi antihipertensi

(Depkes RI, 2006). Berikut ini adalah algoritma manajemen terapi hipertensi berdasarkan JNC 8:



Gambar 2. Algoritma Manajemen Hipertensi (JNC 8)

Berdasarkan algoritma terapi hipertensi dari *The Eight Joint National Committee Hypertension Guideline Algorithm* (JNC 8), terapi hipertensi pada pasien dewasa ≥ 18 tahun dibagi menjadi dua kelompok yaitu hipertensi primer atau hipertensi tanpa komplikasi dan hipertensi sekunder atau hipertensi dengan komplikasi.

a. Hipertensi Primer

1) Umur ≥ 60 tahun

Target tekanan darah $<150/90$ mmHg. Pada populasi *nonblack* terapi hipertensi awal diberikan golongan thiazid, ACEi, ARB, atau CCB baik diberikan tunggal maupun kombinasi. Sedangkan untuk populasi *black* terapi awal diberikan golongan thiazid atau CCB yang dapat diberikan tunggal atau kombinasi (James *et al*, 2014).

2) Umur <60 tahun

Target tekanan darah $<140/90$ mmHg sedangkan untuk terapinya dibedakan menjadi dua populasi yaitu *nonblack* dan *black* dengan terapi yang sama seperti terapi pada pasien hipertensi primer umur ≥ 60 tahun (James *et al*, 2014).

b. Hipertensi Sekunder

1) Semua umur dengan diabetes tanpa gangguan ginjal

Target tekanan darah $<140/90$ mmHg. Terapi antihipertensi yang diberikan sama seperti pada pasien hipertensi primer umur ≥ 60 tahun (James *et al*, 2014).

2) Semua umur dengan gangguan ginjal dengan atau tanpa diabetes

Target tekanan darah $<140/90$ mmHg. Terapi untuk menurunkan tekanan darah dimulai dengan obat golongan ACEI atau ARB diberikan tunggal maupun kombinasi dengan golongan obat lainnya (James *et al*, 2014).

7. Jenis Antihipertensi

Terdapat lima kelompok antihipertensi yang digunakan untuk mengobati hipertensi yaitu : diuretik tipe tiazid, *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Beta Blocker* (BB), *Calcium Channel Blockers* (CCB) (James *et al*, 2014).

a. Diuretik tipe tiazid

Mekanisme kerja diuretik tiazid adalah dengan cara meningkatkan pengeluaran natrium dan air melalui ginjal, sehingga terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Obat-obatan diuretik bekerja dengan mengeluarkan cairan dalam tubuh melalui urin sehingga dengan berkurangnya volume dalam tubuh sehingga kerja pompa jantung berkurang berefek terhadap penurunan tekanan darah (Gunawan, 2008).

Obat golongan diuretik tiazid adalah hidroklorothiazide (HCT), metolazone, chlorthalidone, dan indapamide. Dosis yang direkomendasikan dapat dilihat di Tabel 3 (Bell, *et al.*, 2015).

Tabel 3. Dosis Diuretik Tipe Tiazid

Nama Generik	Dosis (mg/hari)
HCT	12,5-50
Metolazone	2,5-5
Chlorthalidone	12,5-25
Indapamide	1,25-2,5

b. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*

Mekanisme kerja ACEI adalah dengan cara menghambat kerja *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. Saat ACE dihambat menyebabkan angiotensin I tidak berubah menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi yang menyebabkan penurunan tekanan darah. Apabila angiotensin II tidak terbentuk menyebabkan sekresi aldosteron terhambat sehingga volume darah dapat menurun yang menyebabkan beban akhir jantung (*after load*) berkurang (Nugroho, 2012). Terhambatnya sekresi aldosteron menyebabkan ekskresi air dan natrium serta terjadinya retensi kalium (Gunawan, 2008). Menurut Van Vark (2012), penggunaan antihipertensi golongan ACEI dapat menurunkan tingkat kematian secara signifikan.

Obat dari golongan ACEI adalah captopril, lisinopril, ramipril dan enalapril (Nugroho, 2012). Dosis ACEI yang direkomendasikan untuk terapi hipertensi dapat dilihat di Tabel 4 (Bell, *et al.*, 2015).

Tabel 4. Dosis ACEI

Nama Generik	Dosis (mg/hari)
Captopril	25-50
Lisinopril	10-40
Ramipril	2,5-20
Enalapril	2,5-40

c. *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

Angiotensin Receptor Blocker bertindak dengan cara menghambat reseptor angiotensin II tipe 1. Obat ini mempunyai aksi

yang hampir mirip dengan ACEI tetapi perbedaannya obat ini menghambat reseptor angiotensin II, sedangkan ACEI menghambat terbentuknya angiotensin II.

Obat dari golongan ARB adalah valsartan, telmisartan, losartan, candesartan, dan irbesartan. Dosis ARB yang direkomendasikan untuk terapi hipertensi dapat dilihat di Tabel 5 (Bell, *et al.*, 2015).

Tabel 5. Dosis ARB

Nama Generik	Dosis (mg/hari)
Valsartan	80-320
Telmisartan	20-80
Losartan	25-100
Candesartan	8-32
Irbesartan	150-300

d. *Calcium Channel Blockers* (CCB)

Obat ini beraksi dengan cara mengeblok kanal kalsium sehingga kalsium tidak bisa masuk ke dalam intrasel. Hal itu menyebabkan penurunan kontraksi otot polos jantung dan pembuluh darah sehingga terjadinya penurunan tekanan darah. Contoh obat dari golongan ini yaitu amlodipin, nicardipine, nifedipin, dan verapamil. Dosis CCB untuk terapi hipertensi dapat dilihat di Tabel 6 (Bell, *et al.*, 2015).

Tabel 6. Dosis CCB

Nama Generik	Dosis (mg/hari)
Amlodipin	2,5-10
Nicardipin sustained-release	60-120
Nifedipin <i>long-acting</i>	30-90
Verapamil	240-360

Menurut Fares (2016), bahwa penggunaan amlodipin merupakan terapi lini pertama sebagai antihipertensi dengan efikasi yang bagus dan aman digunakan untuk mengurangi kejadian penyakit kardiovaskuler.

e. *Beta Blocker* (BB)

Mekanisme kerja dari obat ini adalah menghambat reseptor beta I yang dapat menyebabkan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard menurun sehingga curah jantung mengalami penurunan (Gunawan, 2008). Obat yang termasuk beta *blocker* selektif terhadap jantung adalah metoprolol dan bisoprolol sedangkan yang termasuk nonselektif adalah propanolol dan labetalol. Dosis beta *blocker* yang untuk terapi hipertensi dapat dilihat di Tabel 7 (James, *et al.*, 2014).

Tabel 7. Dosis BB

Nama Generik	Dosis (mg/hari)
Metoprolol	100-200
Bisoprolol	10-20
Propanolol	80-240
Labetalol	200-600

B. Farmakoekonomi

1. Definisi

Farmakoekonomi merupakan suatu proses untuk mengidentifikasi, mengukur, membandingkan suatu biaya, risiko, serta manfaat dari suatu program, pelayanan, atau terapi serta menentukan sebuah alternatif yang dapat menghasilkan *outcome* perawatan kesehatan terbaik (Trask, 2011).

2. Metode Analisis

Terdapat berbagai macam metode analisis farmakoekonomi seperti *cost-minimization analysis*, *cost effectiveness analysis*, *cost utility analysis*, *cost-benefit analysis*, *cost of illness* yang dapat membantu para pengambil kebijakan dalam mengalokasikan sumber daya untuk kesehatan (Andayani, 2013).

a. *Cost Minimization Analysis* (CMA)

Analisis minimalisasi biaya atau CMA merupakan analisis yang hanya membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan outcome yang diasumsikan sama atau ekuivalen. Penggunaan metode CMA ini untuk menghitung biaya obat yang paling rendah yang akan digunakan sebagai terapi. Metode ini menghitung biaya penyiapan dan pemberian obat sampai ke pasien. Kekurangan dari metode ini yaitu analisis yang berdasarkan *outcome* terapinya diasumsikan sama atau ekuivalen sehingga apabila asumsi tidak benar maka analisis menjadi tidak akurat (Andayani, 2013).

b. *Cost Effectiveness Analysis* (CEA)

Analisis efektivitas biaya atau CEA merupakan analisis yang menghitung biaya dengan keefektifan yang ditentukan dan dihitung berdasarkan *outcome* klinis seperti tekanan darah yang terkontrol, jumlah nyawa yang terselamatkan, komplikasi yang dapat dihindari atau penyakit yang sembuh. Kelebihan dari metode ini yaitu *outcome*

klinis tidak perlu diubah menjadi nilai mata uang. Sedangkan untuk kekurangannya yaitu *outcome* alternatif yang akan dibandingkan harus diukur dalam bentuk unit klinik yang sama (Andayani, 2013).

Penelitian CEA yang dilakukan Alefan (2009) mengenai analisis efektivitas biaya terapi antihipertensi di Malaysia menunjukkan bahwa ACEI lebih *cost effective* dibandingkan dengan CCB dengan nilai cost-effectiveness ratios (CER) sebesar 2.

c. *Cost Utility Analysis* (CUA)

Analisis utilitas biaya atau CUA untuk menentukan biaya dalam bentuk utilitas, terutama kuantitas dan kualitas hidup pasien pertahun. Analisis ini menunjukkan nilai uang pada *outcome* kesehatan. CUA digunakan untuk membandingkan obat atau prosedur yang berbeda dengan keuntungan yang berbeda. Hasil pengobatan berbentuk *quality-adjusted life years (QALY)* merupakan suatu *outcome* yang diharapkan dari suatu intervensi kesehatan yang berkaitan dengan kualitas hidup yang diperoleh (WHO, 2003).

d. *Cost Benefit Analysis* (CBA)

Analisis manfaat biaya atau CBA merupakan analisis yang digunakan untuk menghitung dan membandingkan biaya intervensi kesehatan terhadap manfaatnya. Metode CBA dapat digunakan untuk membandingkan suatu program yang berbeda tujuan karena manfaat yang akan dikonversi ke dalam satuan mata uang. Selain itu, CBA juga

dapat digunakan untuk membandingkan alternatif pengobatan di mana biaya dan manfaat yang diperoleh tidak terjadi secara bersamaan (Trask, 2011).

e. *Cost Of Illness (COI)*

Analisis biaya akibat sakit atau COI merupakan perkiraan biaya yang dikeluarkan karena suatu penyakit pada sebuah populasi (Kemenkes RI, 2013).

3. Perspektif Analisis

Perspektif atau sudut pandang merupakan bagian penting dari analisis farmakoekonomi. Penilaian suatu layanan kefarmasian tergantung dengan perspektif yang mengevaluasi. Jenis perspektif dalam farmakoekonomi dapat dibedakan menjadi tiga perspektif, yaitu:

a. Perspektif Individu

Contoh dari analisis farmakoekonomi berdasarkan perspektif individu adalah biaya yang dikeluarkan pasien untuk suatu intervensi kesehatan seperti biaya perawatan kesehatan untuk memperoleh kualitas hidup tertentu. Pasien dapat menilai suatu intervensi kesehatan dibandingkan dengan kebutuhan lainnya (Kemenkes RI, 2013).

b. Perspektif Masyarakat (*societal*)

Contoh analisis farmakoekonomi berdasarkan perspektif masyarakat secara luas yaitu menghitung biaya suatu intervensi kesehatan seperti program untuk penurunan konsumsi merokok atau

melakukan penghematan biaya secara nasional dari suatu pelayanan kesehatan (Kemenkes RI, 2013).

c. Perspektif Kelembagaan (*institutional*)

Contoh dari analisis farmakoekonomi berdasarkan perspektif kelembagaan yaitu penyusunan formularium rumah sakit dengan menghitung efektivitas dan biaya suatu pengobatan. Contoh lain yaitu penyusunan Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) dan formularium nasional dan (Kemenkes RI, 2013).

Perspektif kelembagaan dibagi menjadi dua yaitu Penyedia Pelayanan Kesehatan dan Pembayar. Komponen biaya yang dihitung untuk Penyedia Pelayanan Kesehatan adalah biaya langsung medis sedangkan untuk Pembayar adalah biaya langsung baik medis maupun non medis (Kemenkes RI, 2016).

4. Biaya Pelayanan Kesehatan

Secara umum, biaya yang terkait dengan pelayanan dan perawatan kesehatan dibedakan seperti berikut :

a. Biaya Langsung Medis

Biaya langsung medis meliputi biaya yang berkaitan langsung dengan perawatan kesehatan seperti biaya obat, biaya konsultasi dokter, biaya jasa perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit, uji laboratorium dan biaya kesehatan lainnya (Kemenkes RI, 2013).

b. Biaya Langsung Non Medis

Biaya langsung non medis seringkali diperhitungkan seperti biaya ambulan dan biaya transportasi pasien untuk pergi ke fasilitas kesehatan (Kemenkes RI, 2013).

c. Biaya Tak Langsung

Biaya tak langsung meliputi biaya yang berkaitan dengan hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit seperti tidak bekerja atau tidak produktif saat bekerja (Kemenkes RI, 2013).

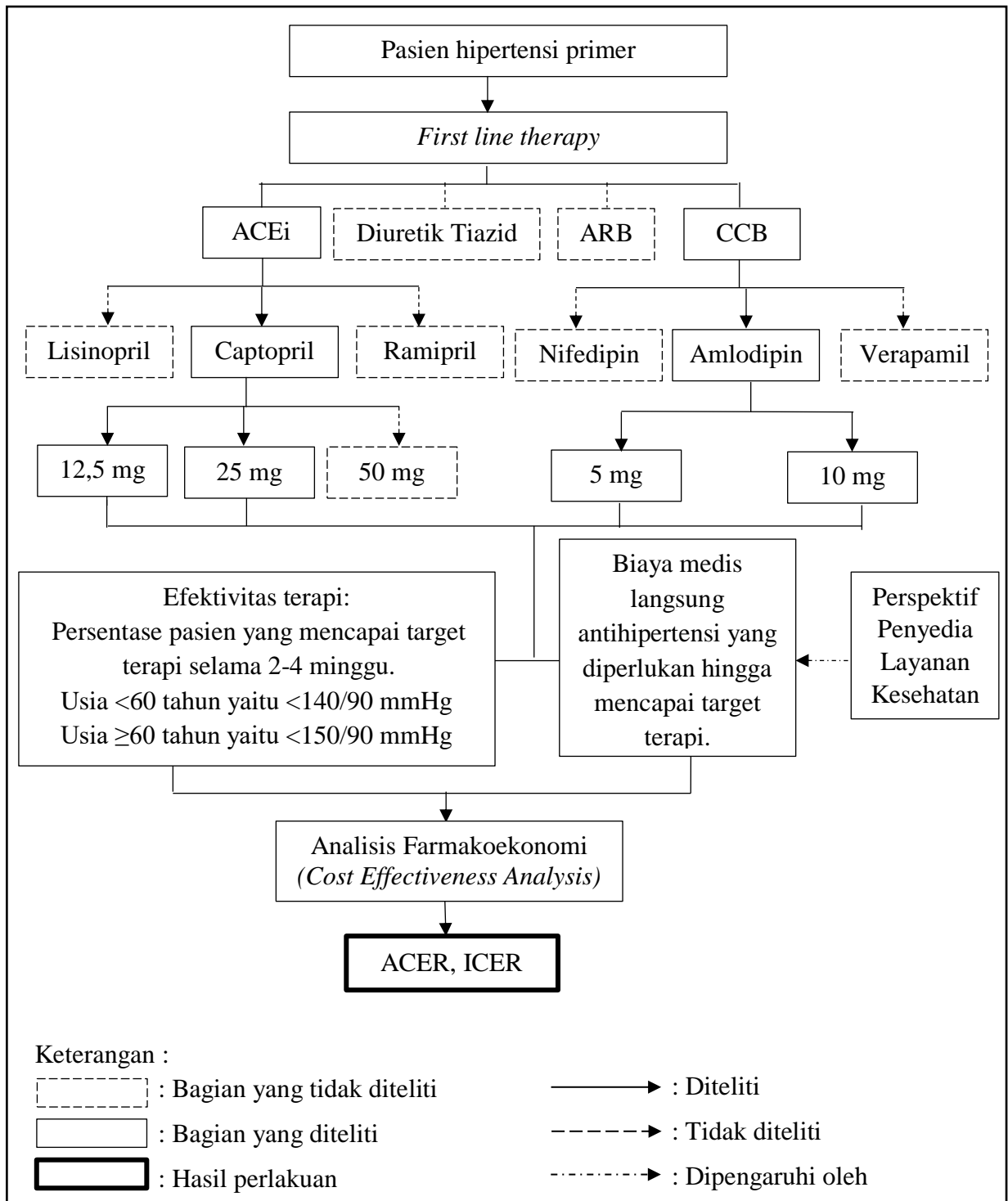
d. Biaya Tak Teraba

Biaya tak teraba tidak dapat diukur dalam mata uang tetapi sangat penting untuk pasien dan dokter. Biaya tak teraba meliputi rasa nyeri dan penderitaan yang dialami seperti lemah dan rasa cemas (Andayani, 2013).

C. Landasan Teori

1. Captopril (ACEI) dan Amlodipin (CCB) merupakan terapi lini pertama untuk pasien hipertensi primer (James *et al*, 2014).
2. CEA adalah analisis farmakoekonomi yang membandingkan biaya dan *outcome* klinik seperti penurunan tekanan darah (Kemenkes RI, 2013).
3. Menurut penelitian yang dilakukan Alefan (2009) tentang analisis efektivitas biaya terapi antihipertensi di Malaysia menunjukkan bahwa ACEI lebih *cost effective* dibandingkan dengan CCB.

D. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

E. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah Captopril (ACEI) lebih *cost effective* dibandingkan dengan Amlodipin (CCB).