

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Pengertian

Hipertensi adalah kenaikan tekanan darah arteri yang peristen (Dipiro.,*et al*, 2015). Hipertensi adalah penyakit tekanan darah tinggi dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Kayce Bell.,*et al*, 2015). Penentuan tatalaksana hipertensi didasarkan oleh tingkat keparahan hipertensi (Perki, 2015).

2. Etiologi

Hipertensi adalah penyakit dengan kondisi yang beragam. Berdasarkan penyebabnya jenis hipertensi dibedakan menjadi 2 yaitu :

a. Hipertensi Primer atau Esensial

Hipertensi primer ini adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebab dan patofisiologinya. Angka kejadian hipertensi primer adalah lebih dari 90% kasus pada pasien dengan hipertensi. Seringnya kejadian hipertensi yang ditemukan secara turun menurun dalam keluarga menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting dalam kejadian hipertensi primer (Depkes, 2006)

b. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan oleh berbagai faktor baik endogen maupun eksogen. Faktor endogen dapat diidentifikasi dari penyakit lain seperti penyakit ginjal kronis, hiperaldosteronisme primer, penyakit renovaskular, sindroma *cushing*, penyakit tiroid atau paratiroid. Faktor eksogen dapat diidentifikasi dari penggunaan obat-obatan tertentu seperti penggunaan kortikosteroid, estrogen (biasanya pil KB dengan kadar estrogen tinggi), NSAID, COX-2 inhibitor, fenilpropanolamine dan analognya, eritropoetin, antidepresan (terutama venlafaxine) (Depkes, 2006).

3. Patofisiologi

Tekanan darah arteri yang biasanya diukur ada dua yaitu tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). TDS adalah tekanan darah arteri selama jantung berkontraksi. TDD adalah tekanan darah arteri saat relaksasi atau saat bilik jantung mengisi (Depkes, 2006).

Terbentuknya hipertensi dipengaruhi oleh banyak faktor yang berkontribusi secara potensial dalam mengontrol tekanan darah. Faktor-faktor tersebut yaitu meningkatnya aktivitas sistem saraf simpatik yang dapat berhubungan dengan faktor stress, produksi berlebihan hormon

yang menahan natrium dan vasokonstriktor, asupan natrium (garam) berlebihan, meningkatnya sekresi renin sehingga mengakibatkan meningkatnya produksi angiotensin II dan aldosteron, defisiensi vasodilator, abnormalitas tahanan pembuluh darah, termasuk gangguan pada pembuluh darah kecil di ginjal, diabetes mellitus, resistensi insulin, obesitas, meningkatnya aktivitas *vascular growth factors*, perubahan reseptor adrenergik yang mempengaruhi denyut jantung, karakteristik inotropik dari jantung, meningkatnya curah jantung, dan berubahnya transpor ion dalam sel. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi sel otot polos dan dapat meningkatkan tekanan darah (Depkes, 2006).

4. Klasifikasi

Menurut The Eight Joint National Committee (JNC 8), tekanan darah untuk dewasa ≥ 18 tahun diklasifikasikan sesuai tercantum pada tabel 2 (Kayce Bell., *et al*, 2015) :

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi

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

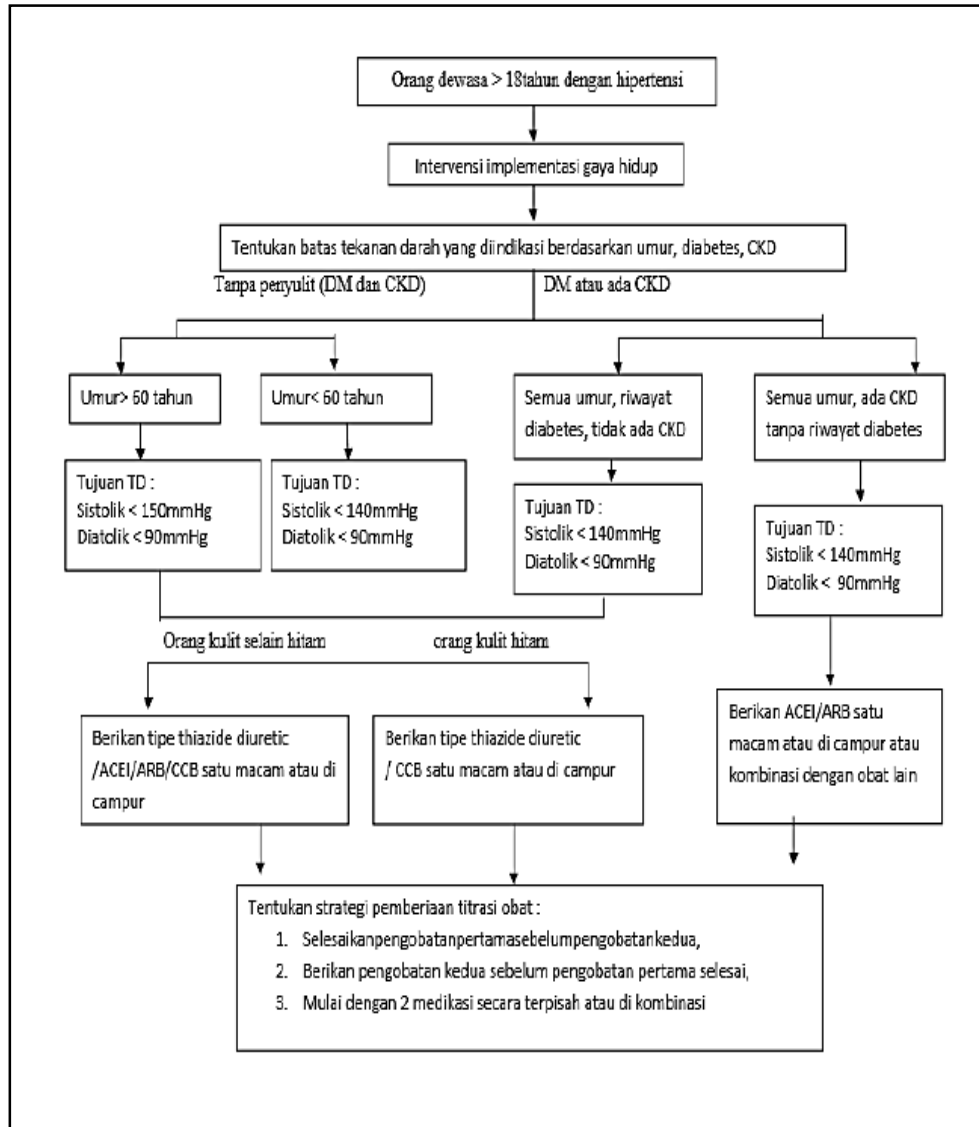
5. **Komplikasi**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama dapat merusak endotel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Maka dari itu, hipertensi dapat menyebabkan komplikasi dengan mengakibatkan kerusakan organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi merupakan faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (Depkes, 2006). Hipertensi dapat mengakibatkan hipertropi ventrikel kiri, angina atau infark miokard, revaskularisasi koroner, gagal jantung, kerusakan otak seperti stroke, gagal ginjal kronis, penyakit arteri perifer, retinopati (Chobanian, *et al*, 2003).

6. **Tatalaksana Terapi**

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas dari penyakit hipertensi, mengurangi resiko komplikasi penyakit hipertensi (Depkes, 2006).

Tatalaksana terapi dan target penurunan tekanan darah untuk pasien hipertensi baik hipertensi primer ataupun sekunder menurut JNC 8 dibedakan berdasarkan umur, penyakit penyerta, dan ras yang dapat dilihat sesuai gambar 2 (James, *et al*, 2014).



Gambar 2. Algoritma Terapi Hipertensi Menurut JNC 8

7. Obat Hipertensi

a. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-i)

Obat antihipertensi golongan ACE-i seperti Captopril, Lisinopril, Ramipril, Enalapril, dll merupakan *firstline* terapi

hipertensi. Mekanisme kerjanya adalah menghambat *angiotensin converting enzyme* sehingga memblokir perubahan angiotensin 1 ke angiotensin 2. Dimana kita ketahui bahwa angiotensin 2 merupakan vasokonstriktor dan stimulator sekresi aldosteron serta memblokir degradasi bradikinin (Dipiro.,*et al*, 2015).

Penggunaan obat antihipertensi golongan ACE-i pada pasien hipertensi dapat menurunkan kejadian kematian akibat hipertensi yang signifikan (Van Vark.,*et al*, 2012) .

b. *Calcium Channel Bloker (CCB)*

Antihipertensi golongan CCB terdiri dari CCB non-dihidropiridin dan CCB dihidropiridin. CCB non-dihidropiridin adalah diltiazem dan verapamil. CCB dihidropiridin adalah amlodipin dan nifedipin (Chobanian.,*et al*, 2003).

Antihipertensi golongan CCB bekerja dengan cara memblokir kanal kalsium dan menghalangi ion kalsium masuk ke dalam sel sehingga menimbulkan efek vasodilatasi pada otot jantung dan otot polos. Efek vasodilatasi ini yang menurunkan tekanan darah. CCB non-dihidropiridin dapat menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodus Atrioventrikular (AV). CCB dihidropiridin dapat meningkatkan denyut jantung karena lebih berpotensi dalam menimbulkan efek vasodilatasi perifer namun

tidak menyebabkan perlambatan konduksi nodus Atrioventrikular (AV) (Dipiro *et al.*, 2015).

Amlodipin mempunyai efikasi dan keamanan yang baik dan sering ditambahkan sebagai *strong evidence* pada *randomized controlled trials* pada kejadian kardiovaskuler sehingga dapat dipertimbangkan untuk dijadikan first line agen antihipertensi (Fares H., *et al.*, 2016).

c. *Angiotensin Receptor Bloker (ARB)*

Angiotensin Receptor Bloker (ARB) menghambat angiotensinogen II dari semua jalan karena mekanisme kerja ARB adalah menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) sehingga AT1 tidak berefek. Diketahui efek angiotensinogen II adalah vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblok reseptor angiotensinogen II tipe 2 (AT2) sehingga menguntungkan karena efek stimulasi AT2 seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel tetap utuh dengan penggunaan ARB (Depkes, 2006). ARB tidak memblok degradasi bradikinin dan memiliki efek samping rendah (Dipiro., *et al.*, 2015).

d. Diuretik

Diuretik menurunkan tekanan darah yang disebabkan oleh diuresis. Penurunan volume plasma dan volume stroke berkaitan dengan penurunan *cardiac output* dan penurunan tekanan darah. Terdapat beberapa jenis diuretik antara lain (Dipiro.,*et al*, 2015) :

1) Diuretik Tiazid

Diuretik tiazid paling banyak digunakan sebagai antihipertensi contohnya hidroklorotiazid. Tiazid mengatur air dan natrium dari dinding arteri sehingga berkontribusi dalam menurunkan resistensi vaskuler perifer dan menurunkan tekanan darah. Tiazid dapat menyebabkan efek samping hipokalemia, hipomagnesemia, hiperkalsemia karena terjadinya ketidakseimbangan elektrolit. (Dipiro.,*et al*, 2015)

2) Diuretik Kuat

Diuretik kuat lebih berpotensi menginduksi diuresis daripada tiazid diuretik. Namun, diuretik kuat bukan sebagai antihipertensi yang ideal kecuali ada edema pada pasien. Diuretik kuat lebih disukai digunakan untuk pasien gagal ginjal kronik dengan laju filtrasi glomerulus 30 ml/min (Dipiro.,*et al*, 2015).

3) Antagonis Aldosteron

Antagonis aldosteron adalah antihipertensi yang lebih poten dengan onset lambat. Contoh obat dari antagonis aldosteron adalah spironolakton dan eplerenon (Dipiro., *et al*, 2015).

e. *Beta Bloker* / Penyekat Beta

Beta Bloker / Penyekat Beta memiliki efek kronotropik dan inotropik pada jantung dan menghambat pelepasan renin dari ginjal (Dipiro., *et al*, 2015). Cara kerja obat golongan ini adalah dengan memblok reseptor beta, ada yang selektif terhadap reseptor beta 1 di jantung namun ada juga yang tidak selektif karena memblok reseptor beta 2 di pernapasan seperti propranolol. Atenolol, betaxolol, bisoprolol, dan metoprolol pada dosis rendah merupakan contoh penyekat beta yang kardioselektif jadi lebih aman daripada penyekat beta yang nonselektif pada pasien asma, PPOK, penyakit arteri perifer, dan diabetes (Depkes, 2006).

B. Farmakoekonomi

1. Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan cabang ilmu yang digunakan untuk analisis biaya terapi obat pada sistem pelayanan kesehatan. Dalam farmakoekonomi terdapat proses identifikasi, pengukuran, membandingkan biaya, resiko dan manfaat dari program, pelayanan,

serta menentukan alternatif pengobatan dengan hasil yang terbaik dari sumber daya yang digunakan (Andayani, 2013).

2. Metode Farmakoekonomi

a. *Cost Minimization Analysis (CMA)*

Cost Minimization Analysis (CMA) adalah metode kajian farmakoekonomi paling sederhana, CMA dapat digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan hasil yang sama, karena hasil pengobatan dari intervensi (diasumsikan) sama maka yang dibandingkan hanya satu sisi yaitu biaya (Kemeskes, 2013).

b. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

Cost Effectiveness Analysis (CEA) banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi. CEA adalah membandingkan dua intervensi kesehatan dengan yang dianalisis biaya sekaligus efektivitas atau hasilnya dari intervensi, oleh karena itu dengan metode CEA dapat digunakan untuk menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efektif dengan biaya termurah (Kemenkes, 2013).

Cost Effectiveness Analysis (CEA) adalah salah satu tipe studi farmakoekonomi dengan teknik analisis ekonomi, yang dapat memberikan informasi penting untuk pembuat keputusan di dalam sistem pelayanan kesehatan untuk mengalokasikan sumber daya

yang terbatas. CEA merupakan metode analisis farmakoekonomi dengan mengukur biaya dalam rupiah dan membandingkan dengan *outcome* kesehatan. *Outcome* dapat diukur pada hari bebas gejala, angka kesembuhan ataupun kualitas hidup (Andayani, 2013).

c. *Cost Utility Analysis* (CUA)

Cost Utility Analysis (CUA) adalah metode kajian farmakoekonomi dengan membandingkan dua intervensi kesehatan dengan yang diukur adalah biaya dan hasil intervensi yang dinyatakan dengan utilitas atau perubahan kualitas akibat intervensi yang diberikan (Kemenkes, 2013).

d. *Cost Benefit Analysis* (CBA)

Cost Benefit Analysis (CBA) adalah suatu teknik analisis dari teori farmakoekonomi yang menghitung dan membandingkan biaya suatu intervensi kesehatan terhadap manfaatnya. Untuk itu, baik biaya dan manfaat diekspresikan dalam satuan moneter misalnya rupiah, dollar, atau mata uang lainnya. Kesulitan CBA adalah melakukan konversi atau menerjemahkan kondisi klinis dan *outcome* kualitas hidup yang satuannya non-moneter menjadi nilai moneter (Kemenkes, 2013).

e. *Cost Of Illness* (COI)

Cost Of Illness (COI) adalah metode farmakoekonomi untuk mengukur atau memperkirakan beban biaya dari suatu penyakit di suatu populasi (Kemenkes, 2013).

3. Perspektif / Sudut Pandang Penilaian

Dalam farmakoekonomi perspektif atau sudut pandang penilaian adalah suatu hal yang penting karena berkaitan dengan jenis dan komponen biaya yang akan diukur. Terdapat 3 perspektif penilaian yaitu (Kemenkes, 2013) :

a. Perspektif Masyarakat (Societal)

Perspektif masyarakat adalah melihat dari sudut pandang masyarakat luas seperti biaya penghitungan intervensi kesehatan, program untuk menurunkan merokok, penghematan biaya kesehatan secara nasional dari suatu intervensi kesehatan (Kemenkes, 2013).

b. Perspektif Kelembagaan (Institusional)

Perspektif kelembagaan/institusional contohnya adalah penyedia layanan kesehatan seperti rumah sakit, puskesmas dan asuransi (Kemenkes, 2013).

c. Perspektif Individu

Perspektif individu adalah penghitungan biaya perawatan kesehatan untuk mencapai kualitas hidup tertentu. Oleh karena itu, pasien sebagai individu dapat menilai suatu intervensi kesehatan

cukup bernilai atau tidak dibanding kebutuhan lainnya. Dalam hal ini termasuk juga hiburan (Kemenkes, 2013).

4. Biaya Kesehatan

Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting terkait dengan ilmu ekonomi. Biaya adalah nilai uang yang hilang akibat dari penggunaan sebuah kegiatan. Dalam kajian farmakoekonomi biaya yang dinilai yang terkait dengan pelayanan kesehatan dibedakan sebagai berikut (Kemenkes, 2013) :

a. Biaya Langsung

Biaya langsung adalah biaya yang harus dikeluarkan langsung untuk perawatan kesehatan. Biaya langsung dibedakan menjadi biaya langsung medis dan biaya langsung non-medis. Biaya langsung medis yaitu biaya yang langsung dikeluarkan yang terkait tindakan medis seperti biaya pemeriksaan dokter, biaya obat, biaya jasa perawat, biaya penggunaan fasilitas rumah sakit (kamar dan peralatan medis), biaya uji laboratorium. Biaya langsung non medis adalah biaya yang langsung dikeluarkan yang tidak berkaitan dengan tindakan medis seperti biaya transportasi pasien (Kemenkes, 2013).

b. Biaya Tidak Langsung

Biaya tidak langsung adalah sejumlah biaya yang terkait dengan hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit, biaya pendamping (Kemenkes, 2013).

c. Biaya Tidak Teraba

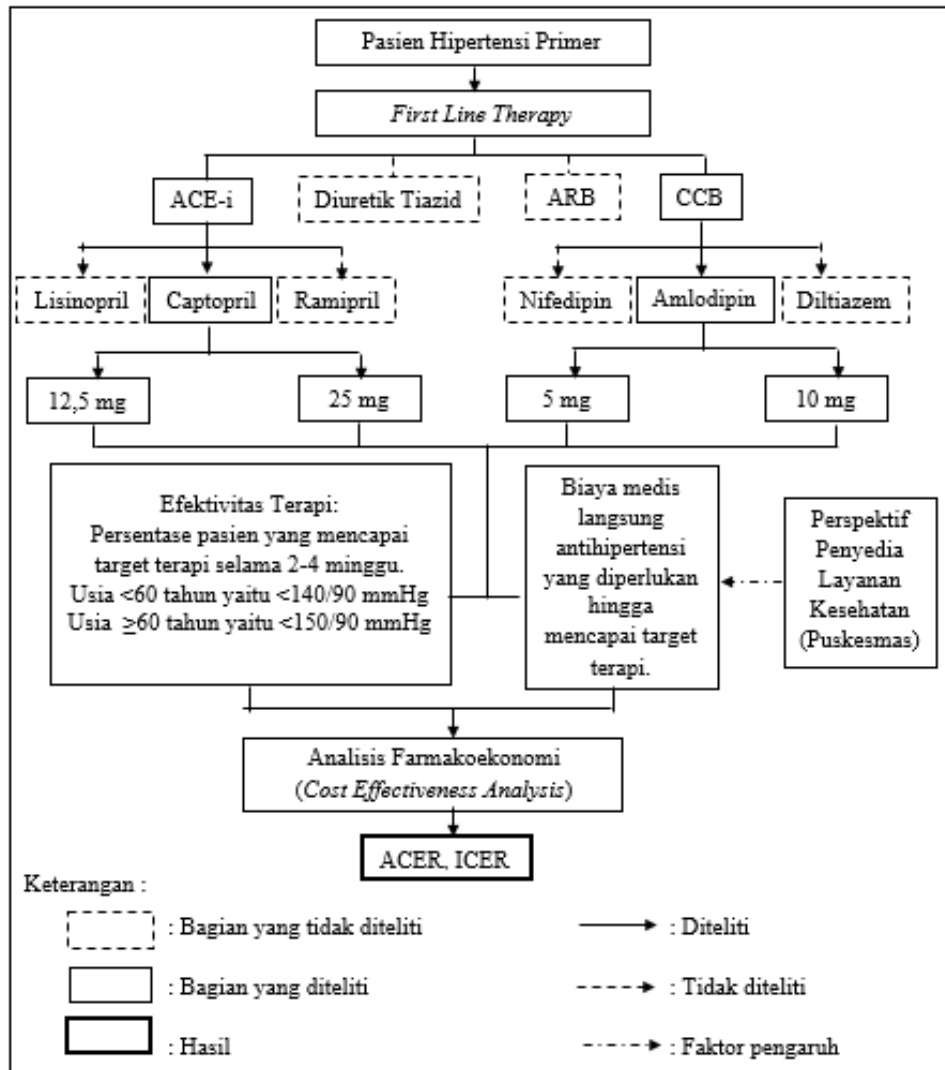
Biaya tidak teraba adalah biaya yang tidak dapat diukur dengan nilai mata uang seperti rasa nyeri, rasa cemas, rasa takut yang diderita pasien maupun keluarga pasien (Kemenkes, 2013).

C. Landasan Teori

1. Hipertensi adalah penyakit tekanan darah tinggi dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Kayce Bell., *et al*, 2015).
2. Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya atau hipertensi yang tidak diikuti penyakit penyerta lainnya. Kebanyakan kasus hipertensi adalah hipertensi primer (Depkes, 2006).
3. Pengontrolan tekanan darah pada pasien hipertensi dapat dilakukan dengan pemberian terapi antihipertensi. Lini pengobatan pertama pada pasien hipertensi adalah pemberian antihipertensi Diuretik Tipe Tiazid atau ACE-i atau ARB atau CCB baik tunggal maupun kombinasi. Captopril adalah salah satu obat golongan ACE-i dan Amlodipin adalah salah satu golongan CCB (James., *et al*, 2014).

4. *Cost Effectiveness Analysis* (CEA) banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi. CEA digunakan untuk membandingkan dua intervensi kesehatan dengan yang dianalisis biaya sekaligus efektivitasnya atau *outcome* klinik seperti penurunan tekanan darah (Kemenkes, 2013).
5. Dalam penelitian yang dilakukan Alefan (2009) tentang “*Cost Effectiveness Of Antihypertensive Treatment In Malaysia*” menunjukkan bahwa antihipertensi golongan ACE-i lebih *cost-effective* dibandingkan golongan CCB.

D. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

E. Hipotesis

Antihipertensi Captopril (ACE-i) lebih *cost effective* dibandingkan dengan antihipertensi Amlodipin (CCB).

