

**ANALISIS EFEKTIVITAS DAN UTILITAS BIAYA
PENGUNAAN AMLODIPIN, MICARDIS, DAN KOMBINASI
AMLODIPIN-MICARDIS PADA PASIEN HIPERTENSI DI
INSTALASI RAWAT JALAN RSUP DR.WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*ANALYSIS OF COST EFFECTIVENESS AND UTILITY OF AMLODIPINE,
MICARDIS, AND COMBINATION OF AMLODIPINE-MICARDIS IN
HYPERTENTION PATIENTS AT OUTPATIENT INSTALLATION OF
DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR HOSPITAL*

PUJI KURNIAWATI RAHMAN



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020



**ANALISIS EFEKTIVITAS DAN UTILITAS BIAYA
PENGUNAAN AMLODIPIN, MICARDIS, DAN KOMBINASI
AMLODIPIN-MICARDIS PADA PASIEN HIPERTENSI DI
INSTALASI RAWAT JALAN RSUP DR.WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

PUJI KURNIAWATI RAHMAN

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020



TESIS

ANALISIS EFEKTIVITAS DAN UTILITAS BIAYA PENGUNAAN AMLODIPIN, MICARDIS, DAN KOMBINASI AMLODIPIN-MICARDIS PADA PASIEN HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUP DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

PUJI KURNIAWATI RAHMAN

Nomor Pokok P2500216003

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


pada tanggal 29 Januari 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat


Dr. Andi Ilham Makhmud
Ketua


Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes
Anggota

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin,


Hj. Latifah Rahman, DESS, Apt. 
Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Puji Kurniawati Rahman

Nomor Mahasiswa : P2500216003

Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2020

Yang Menyatakan



Puji Kurniawati Rahman



PRAKATA

Assalamu'alaikum warohmatulloh wabarokatuh.

Segala puji hanya untuk Alloh tabaroka wata'ala, yang dengan segala kuasanya dapat membuat sesuatu yang mustahil menjadi mungkin, yang sulit menjadi mudah, dan yang berat menjadi ringan. Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada guru para guru yaitu Rosululloh Muhammad shallallohu 'alaihi wa sallam beserta seluruh keluarga, sahabat dan para pengikutnya hingga akhir zaman. Akhirnya tesis yang berjudul "Analisis Efektivitas dan Utilitas Biaya Penggunaan Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin-Micardis pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar" dapat penulis selesaikan. Proses penyusunan tesis ini adalah sebuah perjalanan yang memberikan *value* yang sangat besar terkhusus untuk penulis, karena darinya penulis banyak belajar, bukan hanya tentang *hard skill* tapi lebih banyak juga tentang *soft skill*. Maka dari itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada Bapak Dr. Andi Ilham Makhmud sebagai pembimbing pertama dan Bapak Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes sebagai pembimbing kedua. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, memberi ilmu, motivasi dan pendampingan terbaik serta telah

berikan penyusunan tesis ini mulai dari awal hingga akhir.

Terima kasih juga kepada komisi penguji, Ibu Prof. Dr. rer. Nat. Marianti A.



Manggau, Apt., Ibu Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt., dan Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt., atas apresiasinya kepada penulis serta saran dan arahan yang diberikan agar penyusunan tesis ini lebih baik lagi.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin beserta jajarannya atas inspirasi dan motivasi yang diberikan untuk seluruh mahasiswa dalam melalui proses pendidikan.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin beserta jajarannya atas segala bantuan dan dukungan yang diberikan kepada seluruh mahasiswa farmasi.
3. Ketua Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin atas motivasi, bantuan dan arahan yang diberikan kepada seluruh mahasiswa program studi magister farmasi.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar serta bagian Pendidikan dan Penelitian, bagian Rekam Medik, bagian Instalasi Rawat Jalan beserta Staf dan Tenaga Kesehatan (terkhusus Ibu Darma dan Ita) RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah memberikan bantuan, arahan dan kemudahan selama proses penelitian.



5. Dosen dan Staf Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu proses pendidikan seluruh mahasiswa.
6. Pak Indra dan Ibu Arifah yang telah bersedia meluangkan waktu untuk diskusi dan membagi ilmunya.
7. Seluruh teman seperjuangan Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin Angkatan 2016, terkhusus kepada Mbak Tika, Endang, Kak Yolan dan Kak Marwa atas motivasi dan do'anya.
8. Sahabat, kerabat dan teman-teman penulis atas dukungan dan do'a-do'anya. Serta semua pihak yang telah berbaik hati membantu penyusunan tesis ini namun tak sempat dituliskan satu per satu.

Terkhusus penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada kedua orang tua (Bapak Rahman dan Ibu Susilawati. S), adik-adik (Imma, Puput, dan Lulu) dan seluruh keluarga penulis. Terima kasih atas cinta, kasih dan sayangnya. Terakhir penulis menyadari bahwa tesis ini tidak terlepas dari kekurangan, maka dari itu kritik dan saran sangat penulis harapkan. Semoga tesis ini dapat memberi manfaat untuk perkembangan serta peningkatan ilmu dan wawasan di dunia kesehatan terutama dalam bidang farmasi. Aamiin.

Makassar, 29 Januari 2020

Penulis



ABSTRAK

PUJI KURNIAWATI RAHMAN. *Analisis Efektivitas dan Utilitas Biaya Penggunaan Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin-Micardis pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar* (dibimbing oleh **Andi Ilham Makhmud** dan **A. Arsunan Arsin**).

Hipertensi merupakan penyakit berbiaya tinggi dikarenakan tingginya angka kunjungan ke dokter dan atau penggunaan obat jangka panjang. Amlodipin dan micardis obat yang banyak digunakan karena secara farmakokinetik memiliki efektivitas yang baik. Telah dilakukan penelitian untuk mendapatkan perbandingan efektivitas dan utilitas biaya antara penggunaan amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin-micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar periode tanggal 1 April sampai dengan 31 Mei 2019. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Efektivitas pengobatan diukur berdasarkan rata-rata penurunan tekanan darah sedangkan kualitas hidup dalam analisis utilitas biaya diukur dengan menggunakan kusioner SF-36. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* dan diperoleh 30 sampel yaitu 10 yang menggunakan amlodipin, 9 menggunakan micardis dan 11 menggunakan kombinasi amlodipin-micardis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi amlodipin-micardis memiliki efektivitas biaya lebih baik dibandingkan penggunaan amlodipin dan micardis dalam menurunkan tekanan darah sistolik yaitu dengan nilai REB sebesar 49,96 (ribu rupiah) per mmHg TDS dan nilai RIEB sebesar 2,11 (juta rupiah) per mmHg TDS sedangkan dalam menurunkan tekanan darah diastolik penggunaan amlodipin memiliki efektivitas biaya lebih baik dibandingkan penggunaan micardis dan kombinasi amlodipin-micardis yaitu dengan nilai REB sebesar 29,45 (ribu rupiah) per mmHg TDD. Penggunaan obat kombinasi amlodipin-micardis, memiliki utilitas biaya lebih baik dibandingkan penggunaan obat amlodipin dan micardis yaitu dengan nilai RUB sebesar 545,64 (ribu rupiah) per QALY dan nilai RIUB sebesar 2,47 (juta rupiah) per QALY. Hasil uji sensitivitas menunjukkan kombinasi amlodipin-micardis sensitif pada penurunan 50% REB TDS dan REB TDD sedangkan amlodipin sensitif pada kenaikan 50% REB TDS dan 75% REB TDD. Pada nilai RUB, kombinasi amlodipin-micardis sensitif pada penurunan 50% dan amlodipin sensitif pada kenaikan 50%. Maka disimpulkan penggunaan kombinasi amlodipin-micardis merupakan terapi yang paling direkomendasikan untuk pengobatan hipertensi dibandingkan naannya secara monoterapi.

Kata Kunci : Efektivitas Biaya, Utilitas Biaya, Hipertensi, Amlodipin, Micardis, Kombinasi Amlodipin-Micardis



ABSTRACT

PUJI KURNIAWATI RAHMAN. *Analysis of Cost Effectiveness and Utility of Amlodipine, Micardis, and Combination of Amlodipine-Micardis in Hypertention Patients at Outpatient Installation of dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital* (supervised by **Andi Ilham Makhmud** and **Arsunan Arsin**).

Hypertension is a high-cost disease because of the high number of visits to the doctor and or long-term use of drugs. Amlodipine and micardis drugs are widely used because pharmacokinetically have good effectiveness. Research has been conducted to obtain a comparison of cost effectiveness and utility between the use of amlodipine, micardis, and a combination of amlodipine-micardis in hypertensive patients at outpatient installation of dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital from 1 April to 31 May 2019. This study was an observational analytic study with a retrospective cohort design. The effectiveness of the treatment was measured based on the average decrease in blood pressure while the quality of life in the cost utility analysis was measured using the Short Form-36 (SF-36). Sampling was done by purposive sampling technique and obtained 30 samples, 10 of which used amlodipine, 9 used micardis and 11 used a combination of amlodipine-micardis. The results showed that the use of a combination of amlodipine-micardis had better cost effectiveness than using amlodipine and micardis in reducing systolic blood pressure with an ACER value of 49.96 (thousand rupiah) per mmHg SBP and a ICER value of 2.11 (million rupiah) per mmHg SBP whereas in reducing diastolic blood pressure the use of amlodipine has better cost effectiveness compared to the use of micardis and a combination of amlodipine-micardis that is ACER value of 29.45 (thousand rupiah) per mmHg DBP. The use of a combination drug amlodipine-micardis, has better cost utility compared to the use of amlodipine and micardis drugs with a ACUR value of 545.64 (thousand rupiah) per QALY and ICUR value of 2.47 (million rupiah) per QALY. The sensitivity test results show the combination of amlodipine-micardis is sensitive to a 50% decrease in ACER SBP and ACER DBP while amlodipine is sensitive to an increase of 50% ACER SBP and 75% ACER DBP. At the ACUR value, the combination of amlodipine-micardis is sensitive at 50% of reduction and amlodipine sensitive at 50% of increase. So the conclusion is the use of a combination of amlodipine-micardis is the most recommended therapy for the treatment of hypertension compared to its use monotherapy.



Keywords: Cost Effectiveness, Cost Utility, Hypertension, Amlodipine, Micardis, Combination of Amlodipine-Micardis

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	8
E. Keaslian Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	13
A. Gambaran Umum RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo	13
B. Definisi Hipertensi	13
C. Etiologi Hipertensi	14
D. Patofisiologi Hipertensi	16
E. Klasifikasi Hipertensi	20
F. Komplikasi Hipertensi	22



G. Penatalaksanaan Hipertensi	26
H. Uraian Spesifik Amlodipin dan Micardis	36
I. Farmakoekonomi	39
J. Kerangka Teori	50
K. Kerangka Konsep	51
L. Definisi Operasional	52
M. Hipotesis	55
BAB III METODE PENELITIAN	57
A. Desain Penelitian	57
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	58
C. Populasi dan Sampel Penelitian	58
D. Instrumen Penelitian	59
E. Teknik Pengumpulan Data	60
F. Pengolahan Data	62
G. Analisis Data	70
H. Alur Penelitian	72
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	73
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	113
A. KESIMPULAN	113
B. SARAN	113
DAFTAR PUSTAKA	115
AN	123



DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi	16
2. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7	21
3. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 8	21
4. Perspektif Farmakoekonomi dan Komponen Biaya	43
5. Delapan Skala Dimensi Kuisisioner	68
6. Skor Kuisisioner SF-36	69
7. Distribusi Pasien berdasarkan Umur pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	74
8. Distribusi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	77
9. Distribusi Pasien berdasarkan IMT pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	83
10. Distribusi Pasien berdasarkan Komorbid pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	87



11. Distribusi Pasien Hipertensi pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin Micardis di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohuso Makassar	91
12. Efektivitas Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis dalam menurunkan Tekanan Darah	92
13. Total Biaya Pelayanan Kesehatan pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Amlodipin Micardis	97
14. Rasio Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin Micardis	99
15. Analisis Sensitivitas antara Obat Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin Micardis	102
16. Penilaian Kuisisioner SF-36 pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin Micardis	105
17. Rasio Utilitas Biaya Penggunaan Obat Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin Micardis	107
18. Analisis Sensitivitas antara Obat Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin Micardis	111



DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Diagram sistem renin angiotensin aldosteron	19
2. Gambaran secara keseluruhan mekanisme kerja obat antihipertensi	34
3. Alogaritma pengobatan hipertensi tanpa penyulit	34
4. Alogaritma pengobatan hipertensi dengan penyulit	35
5. Rumus struktur Amlodipin	36
6. Rumus struktur Micardis	37
7. Keuntungan QALY (misal area di antara kurva) sebagai hasil dari intervensi kesehatan seperti penggunaan obat	48
8. Alur Pengolahan dan Analisis Data	62
9. Diagram Alternatif berdasarkan Efektivitas Biaya	64
10. Diagram Alternatif berdasarkan Utilitas Biaya	67
11. Alur Penelitian	72
12. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Umur	75
12a. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Umur Pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	75
12b. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Umur	75
Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Jenis kelamin	78



13a. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	78
13b. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Jenis Kelamin	79
14. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan IMT	84
14a. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan IMT pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	84
14b. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan IMT	85
15. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Komorbid	88
15a. Diagram Distribusi Pasien berdasarkan Komorbid pada Kelompok Obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis	88
15b. Distribusi Pasien berdasarkan Komorbid	89
16. Diagram Efektivitas Biaya TDS Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin Micardis	100
17. Diagram Efektivitas Biaya TDD Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin Micardis	101
18. Diagram Utilitas Biaya Penggunaan Amlodipin dan Micardis	107

Diagram Utilitas Biaya Penggunaan Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin Micardis	108
--	-----



20. Diagram Utilitas Biaya Penggunaan Micardis dan 109
Kombinasi Amlodipin Micardis



DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari subjek penelitian	123
2. Formulir persetujuan setelah penjelasan	125
3. Kuisisioner Penelitian	127
4. Rekap biaya, obat dan tekanan darah	134
5. Skor Penilaian Kuisisioner SF-36	148
6. Lembar hasil perhitungan statistik	150



DAFTAR LAMBANG/SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Keterangan
AMiB	Analisis Minimalisasi Biaya
AMB	Analisis Manfaat Biaya
AEB	Analisis Efektivitas Biaya
AUB	Analisis Utilitas Biaya
RSUP	Rumah Sakit Umum Pendidikan
JTKD	Jumlah Tahun Berkualitas yang Disesuaikan
QALY	Quality Adjusted Life Years
REB	Rasio Efektivitas Biaya
RUB	Rasio Utilitas Biaya
RIEB	Rasio Inkremental Efektivitas Biaya
RIUB	Rasio Inkremental Utilitas Biaya
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TDS	Tekanan Darah Systolik
TDD	Tekanan Darah Diastolik
\$	Dollar Amerika
¥	Yen Jepang
CCB	Calcium Channel Blocker
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
SF-36	Short Form 36
	Joint National Committee
	Renin Angiotensin Aldosteron System



IMT

Indeks Massa Tubuh

NSAID

Non Steroid Anti Inflammatory Drug

ACTH

Adrenokortikotropik Hormon



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu faktor penting sebagai pemicu Penyakit Tidak Menular (*Non Communicable Disease*) seperti penyakit jantung, stroke dan lain-lain yang saat ini menjadi momok penyebab kematian nomor wahid di dunia (Pusdatin Kemenkes, 2014). Hipertensi bertanggung jawab atas 12,8% atau 7,5 juta kematian di dunia global dan jumlah ini merupakan kematian terbesar di dunia (Suhadi, R., dkk 2016). WHO (*World Health Organization*) memperkirakan jumlah penderita hipertensi akan terus meningkat seiring dengan jumlah penduduk yang membesar. Persentase penderita hipertensi saat ini paling banyak terdapat di Negara berkembang. Terdapat 40% negara ekonomi berkembang memiliki penderita hipertensi sedangkan negara maju hanya 35%. Kawasan Afrika memegang puncak penderita hipertensi sebanyak 46%, kawasan Amerika 35%, kawasan Asia Tenggara 36% orang dewasa menderita hipertensi. Secara keseluruhan, WHO melaporkan negara-negara berpendapatan tinggi punya jumlah penderita hipertensi yang lebih rendah dibandingkan negara-negara berpendapatan rendah dan menengah.

ada tahun 2017 Depkes RI menyatakan bahwa prevalensi si diperkirakan akan terus meningkat tajam dan diprediksi pada



tahun 2025 sebanyak 29% orang dewasa di seluruh dunia terkena hipertensi. Hipertensi telah mengakibatkan kematian sekitar 8 juta orang setiap tahun, dimana 1,5 juta kematian terjadi di Asia Tenggara yang sepertiga populasinya menderita hipertensi sehingga dapat menyebabkan peningkatan beban biaya kesehatan. Di Indonesia sampai saat ini, hipertensi masih merupakan tantangan besar. Betapa tidak, hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa 25,8 persen penduduk Indonesia mengidap hipertensi. Dan pada survei yang terakhir Riskesdas tahun 2018 yang diadakan oleh Kementerian Kesehatan mendapatkan prevalensi hipertensi di Indonesia yaitu sekitar 34,1 persen, jadi artinya dari survei Riskesdas 2013 ke survey Riskesdas 2018 prevalensi hipertensi meningkat sekitar lebih dari 5 persen. Hal itu merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi. Badan pusat statistik Sulawesi Selatan juga melaporkan bahwa hipertensi menempati urutan pertama dari sepuluh penyakit terbanyak yang ada di Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2015, yaitu sebanyak 81.462 jumlah kasus.

Tentunya hal ini harus menjadi perhatian yang besar untuk masyarakat, karena hipertensi dikenal sebagai penyakit kardiovaskular, yang dijelaskan oleh Dipiro, *et al* (2011), bahwa resiko morbiditas dan

risiko kardiovaskular secara langsung berkorelasi dengan tekanan darah. Hasil uji coba juga telah menunjukkan bahwa terapi obat



antihipertensi secara substansial mengurangi resiko penyakit kardiovaskular dan kematian. Oleh karena itu hipertensi bertanggung jawab terhadap tingginya biaya pengobatan dikarenakan alasan tingginya angka kunjungan ke dokter, perawatan di rumah sakit dan atau penggunaan obat jangka panjang (Depkes, 2006). Maka berdasarkan data- data yang telah dijelaskan sebelumnya mengenai prevalensi penyakit hipertensi yang meningkat dengan pesat, perlu juga dilakukan peningkatan efektivitas terapi hipertensi. Salah satu caranya yaitu dengan melakukan analisis penggunaan obat- obat antihipertensi dalam aspek farmakoekonomi (Depkes, 2013). Hipertensi selain memerlukan pemilihan terapi yang tepat dan efektif untuk mencapai tujuan terapi dan target tekanan darah, juga memerlukan terapi yang efektif dari segi biaya (*cost-effectiveness*), karena terapi hipertensi bersifat seumur hidup dan memerlukan biaya yang besar. Aplikasi farmakoekonomi dan apresiasi hasil studinya dapat membantu kebijakan pemilihan obat antihipertensi (Suhadi, R., dkk 2016). Studi farmakoekonomi seharusnya menjadi aspek yang sangat penting untuk diprioritaskan jika semua pihak termasuk tenaga pendidik pada perguruan tinggi, mahasiswa, tenaga kesehatan dan masyarakat, sudah memahami manfaat dari pengaplikasian farmakoekonomi dalam dunia kesehatan.

Farmakoekonomi telah tumbuh menjadi salah satu metode yang

sa diperhatikan dalam penyusunan standar-standar pengobatan,

a bila menggunakan pembiayaan dari pihak ketiga misalnya



asuransi, jaminan kesehatan masyarakat, dan lain lain (Depkes RI, 2013). Terori farmakoekonomi sebenarnya telah lama dikenal dalam dunia kesehatan, terutama untuk hal yang berkaitan dalam membantu menentukan perlakuan klinik saat memilih pengobatan dengan efektivitas biaya terbaik. Bahkan hal ini pun juga dijelaskan oleh Dipiro, *et al* (2011), dalam bukunya bahwa menggunakan farmakoterapi berbasis bukti akan menghemat biaya. Bootman, *et al* (1996), juga sudah lebih dulu memaparkan bahwa secara umum analisis efektivitas biaya yang merupakan salah satu metode yang digunakan dalam farmakoekonomi, didefinisikan sebagai tatacara analitis dan matematis yang digunakan untuk membantu dalam memilih suatu tindakan yang akan dilakukan dari berbagai alternatif pendekatan yang ada. Analisis ini telah diterapkan dalam masalah kesehatan dengan program pengobatan yang ada sehingga dapat dengan mudah diukur dalam uang, tetapi keluaran yang diharapkan nantinya adalah peningkatan kesehatan pasien. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk melakukan analisis farmakoekonomi, tetapi dari beberapa jenis metode, analisis efektivitas biaya (*cost effectiveness analysis*) merupakan metode yang relatif lebih sering dijumpai (Suhadi, R., dkk 2016). Penilaian efektivitas biaya dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya), sangat baik untuk memberikan rekomendasi terapi yang terbaik, memperkirakan kemajuan

an dan biaya paling efektif untuk treatment hipertensi (Moran *et al*,



Dalam review jurnal yang ditulis oleh Chanhyuan Park, *et al* (2017) tentang analisis efektivitas dan utilitas biaya obat antihipertensi menunjukkan bahwa ada beberapa studi yang membahas tentang perbandingan antar golongan obat antihipertensi, dan hasilnya menyimpulkan bahwa obat antihipertensi golongan ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) lebih baik daripada obat antihipertensi golongan CCB (*Calcium Channel Blockers*) untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, namun peneliti menambahkan bahwa hal tersebut masih perlu diteliti lebih lanjut lagi. Dalam penelitian tersebut dipaparkan bahwa dari sebelas perbandingan antara obat antihipertensi golongan ARB dan CCB, menunjukkan bahwa ARB lebih efektif biaya daripada CCB dalam sembilan perbandingan, sedangkan CCB lebih efektif biaya dibandingkan ARB dalam dua perbandingan. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Yanfei Wu, *et al* (2013) mengenai analisis efektivitas biaya dan analisis utilitas biaya, justru menyimpulkan bahwa Amlodipin (obat antihipertensi golongan CCB) lebih hemat biaya dibandingkan obat antihipertensi golongan ARB dalam mencegah terjadinya stroke dan infark miokard pada pasien hipertensi. Selain itu, terdapat pula penelitian lainnya yang membandingkan antara penggunaan obat antihipertensi secara monoterapi dan kombinasi terapi yang dilakukan oleh Ikuo Saito, *et al* (2008) tentang analisis utilitas biaya yang menyimpulkan bahwa

gunaan kombinasi terapi obat antihipertensi golongan ARB dan CCB



lebih *cost effective* dibandingkan penggunaan secara monoterapi obat antihipertensi golongan ARB ataupun CCB.

Beberapa hal yang telah dipaparkan sebelumnya menjadi latar belakang untuk kami melakukan penelitian tentang analisis farmakoekonomi dengan menggunakan metode analisis efektivitas biaya dan analisis utilitas biaya untuk membandingkan dua golongan obat antihipertensi yang telah dijelaskan sebelumnya yaitu antara obat antihipertensi golongan CCB dan ARB secara monoterapi dan juga kombinasi kedua golongan obat tersebut. Yang secara spesifik, kami akan membandingkan efektivitas biaya dan utilitas biaya obat amlodipin yang merupakan golongan CCB dan micardis sebagai golongan ARB, dan kombinasi Amlodipin Micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode April-Mei 2019. Sehingga ke depannya diharapkan studi farmakoekonomi ini, dapat memberi opsi rekomendasi kepada pasien dan berbagai pihak dalam pemilihan obat antihipertensi yang baik dari segi biaya dan terapi, serta pemilihan obat bisa disesuaikan dengan kemampuan ekonomi pasien.



B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Mana yang memiliki efektivitas biaya paling baik antara penggunaan amlodipin, micardis dan kombinasi amlodipin micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode tanggal 1 April sampai dengan 31 Mei 2019.
2. Mana yang memiliki utilitas biaya paling baik antara penggunaan amlodipin, micardis dan kombinasi amlodipin micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode tanggal 1 April sampai dengan 31 Mei 2019.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian yaitu sebagai berikut :

1. Untuk mendapatkan perbandingan efektivitas biaya antara penggunaan obat amlodipin, micardis dan kombinasi amlodipin micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode tanggal 1 April sampai dengan 31 Mei 2019.



Untuk mendapatkan perbandingan utilitas biaya antara penggunaan amlodipin, micardis dan kombinasi amlodipin micardis pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUP dr.Wahidin

Sudirohusodo Makassar Periode tanggal 1 April sampai dengan 31 Mei 2019.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti, penelitian ini dapat menjadi kekuatan agar memiliki identitas sebagai seorang farmasis, karena melalui penelitian ini, peneliti dapat menambah pengetahuan dan wawasan dalam mengaplikasikan ilmu farmakoekonomi, khususnya tentang analisis efektifitas biaya dan analisis utilitas biaya penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi dan juga memiliki penguasaan spesifik tentang pengobatan hipertensi.
2. Bagi RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, penelitian ini sebagai masukan agar dapat meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan di Rumah Sakit tentang pentingnya aspek farmakoekonomi sebagai alternatif atau metode yang dapat digunakan dalam menentukan rekomendasi pemilihan obat yang baik dari segi biaya dan terapi kepada pasien.
3. Bagi Program Studi, penelitian ini dapat menjadi tambahan referensi bagi mahasiswa yang ingin meneliti atau menambah pengetahuan dan wawasan hal-hal terkait aspek farmakoekonomi dan juga untuk meningkatkan pemahaman mahasiswa bahwa farmasi juga, tidak lain adalah ilmu sosial yang target masa depannya adalah masyarakat.



E. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai analisis farmakoekonomi sudah pernah dilakukan oleh peneliti lainnya, baik yang ada di Indonesia maupun di luar negeri.

No.	Nama Peneliti. Tahun. Judul	Metode Penelitian	Topik
1.	Chanhyuan Park, et al. 2017. <i>Cost Effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines : A Systematic Review</i>	Review sistematis dan meta analisis. Peneliti melakukan pencarian literatur menggunakan jurnal <i>PubMed, Embase, Cochrane Library, dan Health Technology Assessment</i> (batasan waktu dari 1 Januari 1990 hingga 31 Agustus 2016).	Menganalisis obat- obat antihipertensi secara farmakoekonomi menggunakan beberapa metode, tetapi metode yang paling dominan digunakan adalah metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya) dan AUB (Analisis Utilitas Biaya), dengan 5 kelompok perbandingan yaitu kelompok 1 (membandingkan obat dengan <i>no treatment</i>), kelompok 2 (membandingkan obat dengan <i>conventional treatment</i>), kelompok 3 (membandingkan obat antar kelas obat), kelompok 4 (membandingkan obat dalam satu kelas obat), kelompok 5 (membandingkan antar kombinasi terapi).
2.	Yanfei Wu, et al. 2013. <i>A Cost Effectiveness Analysis between Amlodipine and Angiotensin II Receptor</i>	Penelitian analisis kuantitatif dengan perspektif farmakoekonomi menggunakan perspektif pihak ketiga (pembayar).	Menganalisis secara farmakoekonomi obat antihipertensi yaitu Amlodipin dengan golongan obat <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i> (ARB) dalam pencegahan terjadinya stroke dan infark miokard



	<i>Blockers in Stroke and Myocardial Infarction Prevention among Hypertension Patients in China</i>		pada pasien hipertensi di Cina dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya) dan AUB (Analisis Utilitas Biaya).
3.	Ikuo Saito, et al. 2008. <i>Cost Utility Analysis of Antihypertensive Combination Therapy in Japan by Monte Carlo Simulation Model</i>	Penelitian analisis kuantitatif.	Menganalisis secara farmakoekonomi obat antihipertensi secara monoterapi dan kombinasi terapi, yaitu obat golongan ARB (<i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>) dan CCB (<i>Calcium Channel Blocker</i>) dengan menggunakan metode AUB (Analisis Utilitas Biaya).
4.	Rustiani, E., dkk. 2014. Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi di Poliklinik Rawat Jalan Rumah Sakit PMI Bogor: Perbandingan <i>Cost Effectiveness</i> dan Kualitas Hidup Pasien	Penelitian deskriptif dengan pendekatan <i>cross sectional</i> .	Menganalisis secara farmakoekonomi penggunaan obat antihipertensi di poliklinik rawat jalan Rumah Sakit PMI Bogor dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya) dan menilai kualitas hidup pasien hipertensi dengan menggunakan kuisioner SF-12.
5.	Bakri, DFF. 2017. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi pada Pasien Hipertensi	Penelitian observasional atau non eksperimental dan dilakukan secara retrospektif.	Menganalisis secara farmakoekonomi obat antihipertensi pada pasien hipertensi komplikasi diabetes mellitus di instalasi rawat inap peserta BPJS RSUD Sukoharjo Tahun 2016 dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya).
	komplikasi diabetes Mellitus tipe 2 Rawat Inap Peserta BPJS di RSUD		



	Sukoharjo Tahun 2016		
6.	Baroroh, F dan Fathonah, SS. 2017. Biaya Medik Langsung Terapi Hipertensi Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit X Yogyakarta	Penelitian deksriptif yang pengambilan datanya secara retrospektif dengan menggunakan perspektif farmakoekonomi dengan sudut pandang pembayar yaitu BPJS.	Menghitung biaya medik langsung terapi hipertensi pasien rawat jalan di Rumah Sakit X Yogyakarta secara farmakoekonomi dengan menggunakan sudut pandang pembayar yaitu BPJS.
7.	Rahajeng, B., dkk. 2014. Analisis Biaya Pengobatan Hipertensi sebagai Pertimbangan dalam Penetapan Pembiayaan Kesehatan berdasar INA-CBGs pada Program Jaminan Kesehatan Nasional 2014 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta	Penelitian observasional dengan rancangan penelitian <i>cross sectional</i> menurut perspektif rumah sakit, yang pengambilan datanya secara retrospektif.	Menganalisis biaya pengobatan hipertensi berdasarkan INA-CBGs pada program Jaminan Kesehatan Nasional 2014 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Outputnya adalah memperoleh biaya rata-rata pasien hipertensi pada masing-masing kelas terapi.
8.	Faramitha, A., dkk. 2017. Analisis Minimalisasi Biaya Terapi Antihipertensi dengan Kaptopril-Hidroklorotiazid dan Amlodipin-Hidroklorotiazid	Penelitian observasional dengan pengambilan data yang dilakukan secara retrospektif.	Menganalisis secara farmakoekonomi obat anhipertensi antara Kaptopril-Hidroklorotiazid dengan Amlodipin-Hidroklorotiazid dengan menggunakan metode AMiB (Analisis Minimalisasi Biaya).



	di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung		
9.	Wardati, Y., dkk. 2013. Analisa Farmakoekonomi Penggunaan Amlodipin dan Kaptopril pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Bandung	Penelitian deskriptif non eksperimental yang pengambilan datanya dilakukan secara retrospektif.	Membandingkan biaya dan efektivitas antara amlodipin-simvastatin dan kaptopril-simvastatin, menganalisis secara farmakoekonomi dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya).
10.	Penelitian yang dilakukan.	Penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif.	Menganalisis secara farmakoekonomi obat Amlodipin, Micardis dan Kombinasi Amlodipin Micardis pada pasien hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan menggunakan metode AEB (Analisis Efektivitas Biaya) dan AUB (Analisis Utilitas Biaya), di mana kualitas hidup pasien hipertensi diukur dengan menggunakan kuisisioner SF-36.

Dari beberapa penelitian yang dipaparkan, dapat dilihat perbedaan penelitian yang dilakukan dengan beberapa penelitian tersebut yaitu lokasi penelitian, metode penelitian, dan instrumen penelitian.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gambaran Umum RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Tahun 2014 RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar memperoleh dua akreditasi penting, yakni akreditasi KARS Paripurna dan akreditasi JCI. Pada tanggal 17 Oktober 2014 Kemenkes RI mengeluarkan Surat Keputusan no. HK.02.02/Menkes/390/2014 tentang penetapan status RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo menjadi rumah sakit rujukan Nasional. Pada tanggal 10 Desember 1995 RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo ditetapkan menjadi rumah sakit unit swadana dan pada tahun 1998 dikeluarkan Undang - Undang No. 30 Tahun 1997 berubah menjadi unit Pengguna Pendapatan Negara Bukan Pajak (PNBP). Dengan terbitnya peraturan pemerintah R.I. No. 125 tahun 2000, RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo beralih status kelembagaan menjadi Perusahaan Jawatan (RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, 2017).

B. Definisi Hipertensi

Bedasarkan JNC (*Joint National Committee*) VII, seseorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan sistolik 140 mmHg atau lebih dan diastolik 90 mmHg atau lebih (Dipiro *et al.*, 2008). Hipertensi

adalah suatu keadaan medis berupa peningkatan tekanan darah yang kronis atau menetap. Hipertensi yang berkelanjutan dapat mengganggu aliran darah di ginjal, jantung dan otak. Hal ini dapat



berdampak pada peningkatan terjadinya gagal ginjal, penyakit jantung koroner, stroke, dan demensia. Perlunya perhatian akan hipertensi dan diagnosis serta pengontrolan tekanan darah dengan terapi yang tepat merupakan faktor kritis untuk mengurangi tingkat kematian dan keparahan dari kardiovaskuler (Suhadi, R., dkk 2016).

C. Etiologi Hipertensi

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi dua yaitu:

1. Hipertensi primer

Hipertensi primer atau hipertensi esensial adalah jenis hipertensi yang paling umum, meliputi sebanyak 90-95 % dari seluruh kasus hipertensi. Hipertensi primer disebabkan oleh faktor genetik dan faktor lingkungan (Staessen J.A., *et al.*, 2003). Faktor genetik dapat berupa kepekaan (sensitivitas) terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, dan resistensi insulin (Setiawati dan Bustami, 1995). Hipertensi sering turun temurun dalam suatu keluarga, hal ini setidaknya menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi primer (Depkes, 2006). Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan, yaitu seperti diet, kebiasaan merokok, stress emosi, dan obesitas. Pada sebagian besar pasien, gaya hidup dan kenaikan berat badan yang berlebihan tampaknya memiliki peran yang utama dalam menyebabkan hipertensi. Kebanyakan pasien hipertensi memiliki berat



badan yang berlebih dan pada berbagai populasi dalam penelitian menunjukkan bahwa kenaikan berat badan yang berlebih (obesitas) memiliki resiko 65-70 % untuk terkena hipertensi primer (Guyton, 2008). Hipertensi primer ini juga disebut hipertensi idiopatik. Karena beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer tersebut (Depkes, 2006).

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder terjadi karena suatu penyebab yang diketahui. Meliputi 5-10 % kasus hipertensi merupakan hipertensi sekunder dari penyakit komorbid atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah. Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering (Oparis S *et al.*, 2003). Obat-obat tertentu, baik secara langsung ataupun tidak, dapat menyebabkan hipertensi atau memperberat hipertensi dengan menaikkan tekanan darah. Obat-obat ini dapat dilihat pada tabel 1. Apabila penyebab sekunder dapat diidentifikasi, maka dengan menghentikan obat yang bersangkutan atau mengobati/mengoreksi kondisi komorbid yang

tertentu tentunya sudah merupakan tahap pertama dalam penanganan hipertensi sekunder (Depkes, 2006).



Tabel 1. Penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)

Penyakit	Obat
<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit ginjal kronis • Hiperaldosteronisme primer • Penyakit renovaskular • Sindroma <i>Cushing</i> • Pheochromocytoma • Koarktasi aorta • Penyakit tiroid atau paratiroid 	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid, ACTH • Estrogen (biasanya pil KB dg kadar estrogen tinggi) • NSAID, cox-2 inhibitor • Fenilpropanolamine dan analog • Cyclosporin dan tacrolimus • Eritropoetin • Sibutramin • Antidepresan (terutama venlafaxine)

NSAID: non-steroid-anti-inflammatory-drug, ACTH: adrenokortikotropik hormon

D. Patofisiologi Hipertensi

Multifaktor yang mengontrol tekanan darah merupakan bagian potensial yang berpengaruh dalam perkembangan hipertensi esensial, yaitu gangguan fungsi humoral (system renin angiotensin aldosteron) atau mekanisme vasodepressor, mekanisme neuronal yang abnormal, gangguan autoregulasi perifer, gangguan natrium dan kalsium, serta hormone natriuretik. Banyak dari faktor- faktor ini secara kumulatif dipengaruhi oleh system renin angiotensin aldosteron, yang akhirnya mengatur tekanan darah arteri. *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) adalah sistem endogen kompleks yang terlibat dengan sebagian komponen regulasi tekanan darah arteri. Aktivasi dan regulasi terutama

oleh ginjal (Dipiro *et al.*, 2008).



RAAS mengatur keseimbangan natrium, kalium, dan cairan. Sistem ini secara signifikan mempengaruhi tonus pembuluh darah dan aktivitas sistem saraf simpatik, sehingga paling berpengaruh terhadap pengaturan homeostatis tekanan darah. Renin adalah enzim yang disimpan dalam sel juxtaglomerular yang terletak di arteriol aferen ginjal. Pelepasan renin dimodulasi oleh beberapa faktor, yaitu faktor intrarenal (misalnya tekanan darah perfusi ginjal, katekolamin, angiotensin II), dan faktor ekstrarenal (misalnya natrium, klorida, dan kalium). Penurunan tekanan arteri ginjal dan aliran darah ginjal dikenali oleh sel-sel juxtaglomerular dan kemudian merangsang sekresi renin. Penurunan jumlah natrium dan klorida ke dalam tubulus distal merangsang pelepasan renin. Katekolamin meningkatkan pelepasan renin melalui rangsangan langsung saraf simpatis pada arteriol aferen yang pada selanjutnya mengaktifkan sel juxtaglomerular. Penurunan kalium serum dan atau intraseluler kalsium juga terdeteksi oleh sel-sel juxtaglomerular yang menghasilkan sekresi renin. Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I kemudian dikonversi menjadi angiotensin II oleh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Setelah mengikat reseptor tertentu (diklasifikasikan sebagai sub tipe AT1 atau AT2), angiotensin II memberikan efek biologis di beberapa jaringan. Reseptor AT1 terletak di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal.

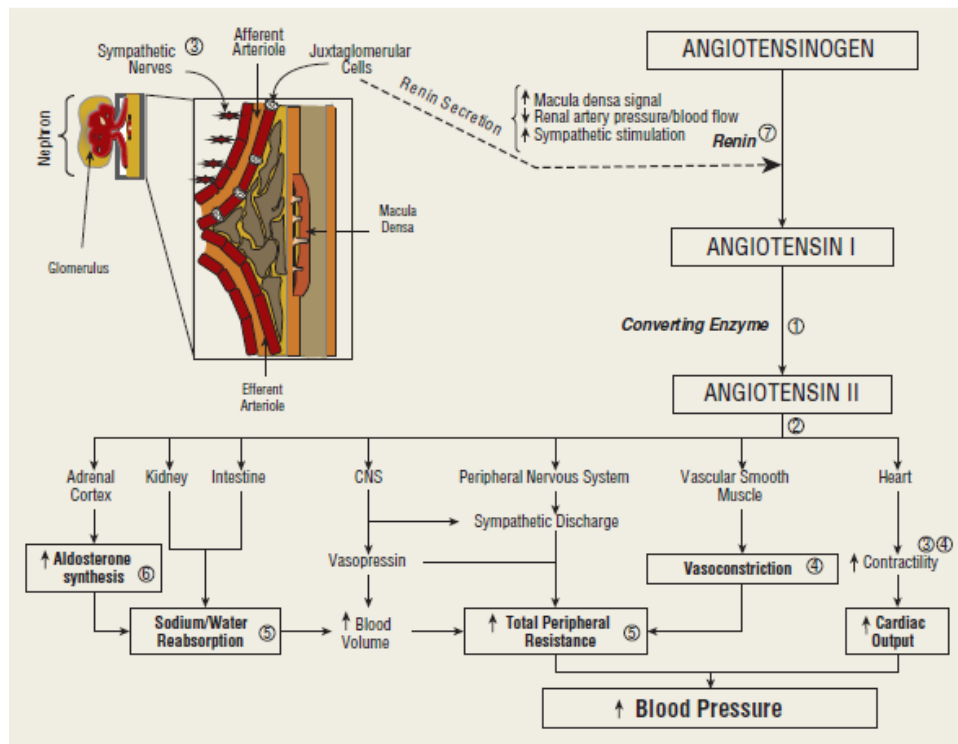
r ini memediasi berbagai respon penting untuk fungsi skuler dan ginjal. Reseptor AT2 terletak di jaringan medula



adrenal, uterus dan otak. Stimulasi reseptor AT2 tidak mempengaruhi regulasi tekanan darah (Dipiro *et al.*, 2008).

RAAS memainkan peran penting dalam inisiasi inflamasi vaskuler dan remodeling vaskuler. Inflamasi vaskuler menyebabkan disfungsi endotel dan fungsi endotel yang menurun memediasi perkembangan penyakit kardiovaskuler. Disfungsi endotelium adalah kebocoran endotel yang memudahkan migrasi sel inflamasi ke dalam dinding vaskuler dan merangsang proliferasi sel otot polos, proses yang menurunkan fungsi vaskuler dan memicu perkembangan penyakit kardiovaskuler. Bukti kuat menunjukkan hubungan antara hipertensi dan aterosklerosis melalui inflamasi yang dimediasi angiotensin II. Penelitian menunjukkan angiotensin II memiliki respon proinflamatori di arteri, jantung, dan ginjal dengan mengatur ekspresi sitokin dan kemokin. Angiotensin II menginduksi kerusakan endotelial dengan menghambat regenerasi sel endotel. Angiotensin II memainkan peran penting dalam inisiasi dan progresi atherogenesis. Angiotensin II adalah prooksidan yang poten. Angiotensin II menginduksi produksi anion superoksida dan mengaktifkan sinyal prooksidan NADH/NADPH. Stres oksidatif yang dimediasi angiotensin II mengurangi tingkat nitrat oksida (NO). Interaksi antara disfungsi endotel dan stres oksidatif memainkan peran penting dalam proses aterosklerotik. Peningkatan stres oksidatif dalam dinding vaskuler merupakan ciri khas penyakit vaskuler seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes (Pacurari, M., *et al.*, 2014).





Gambar 1. Diagram sistem renin angiotensin aldosteron (Dipiro *et al.*, 2008)

Angiotensin II dapat meningkatkan tekanan darah melalui efek terhadap volume dan efek presor. Efek presor meliputi vasokonstriksi langsung, stimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, dan melalui peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosteron dari korteks adrenal. Hal ini menyebabkan reabsorpsi natrium dan air yang meningkatkan volume plasma, resistensi perifer total, dan akhirnya peningkatan tekanan darah. Aldosteron juga memiliki peran dalam patofisiologi penyakit kardiovaskuler lainnya (gagal jantung, infark miokard, dan disfungsi ginjal) dengan

remodeling jaringan yang mengarah ke fibrosis miokard dan kardiovaskuler (Dipiro, *et al.*, 2008).



Sistem saraf otonom dan pusat secara kompleks terlibat dalam regulasi tekanan darah arteri. Sejumlah reseptor, baik yang meningkatkan maupun yang menghambat pelepasan norepinefrin, terletak di permukaan prasinaps terminal simpatik. Reseptor prasinaps α dan β berperan dalam umpan balik negatif dan positif untuk vesikel yang mengandung norepinefrin yang terletak di dekat ujung saraf. Stimulasi neuronal dari reseptor α prasinaps (α_2) memberikan aksi inhibisi pada pelepasan norepinefrin. Stimulasi reseptor β prasinaps memfasilitasi pelepasan norepinefrin. Serabut saraf simpatik yang terletak pada permukaan sel efektor juga mengandung reseptor α dan β . Stimulasi reseptor α_1 postsinaps pada arteriol dan venula menghasilkan vasokonstriksi. Terdapat dua jenis reseptor β postsinaptik, yaitu β_1 dan β_2 . Stimulasi reseptor β_1 di jantung memicu peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas, sedangkan stimulasi reseptor β_2 di arteriol dan venula menyebabkan vasodilatasi (Dipiro *et al.*, 2008).

E. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi tekanan darah oleh JNC (*Joint National Committee*) 7 untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis dapat dilihat pada tabel 2. Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) <120 mmHg dan darah diastolik (TDD) <80 mmHg. Prehipertensi tidak dianggap kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang



tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat (stage) hipertensi , dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat.

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa umur ≥ 18 tahun menurut JNC 7 (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)

Klasifikasi tekanan darah	Tek darah sistolik, mm Hg		Tek darah diastolic, mm Hg
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi stage 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi stage 2	≥ 160	Atau	≥ 100

Tabel 3. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 8 (Suhadi, R., 2016)

Kategori Pasien Hipertensi	Tek darah sistolik, mm Hg	Tek darah diastolik, mm Hg	Rekomendasi Pengobatan
Usia ≥ 60 tahun	≥ 150	≥ 90	
Usia < 60 tahun	-	≥ 90	
Usia < 60 tahun	≥ 140	-	
Usia ≥ 18 tahun dengan diabetes	≥ 140	≥ 90	
Usia ≥ 18 tahun dengan ginjal kronis	≥ 140	≥ 90	ACE Inhibitor atau ARB
Orang bukan kulit hitam dengan diabetes	-	-	Diuretik (Tiazid) CCB dan ACE Inhibitor
Orang kulit hitam dengan diabetes	-	-	Diuretik (Tiazid) dan CCB

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh darah yang sangat tinggi yang kemungkinan dapat menimbulkan ah terjadinya kelainan organ target. Biasanya ditandai oleh



tekanan darah $>180/120$ mmHg; dikategorikan sebagai hipertensi emergensi atau hipertensi urgensi. Pada *hipertensi emergensi* tekanan darah meningkat ekstrim disertai dengan kerusakan organ target akut yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus diturunkan segera (dalam hitungan menit – jam) untuk mencegah kerusakan organ target lebih lanjut. Contoh gangguan organ target akut: encephalopathy, pendarahan intrakranial, gagal ventrikel kiri akut disertai edema paru, *dissecting aortic aneurysm*, angina pectoris tidak stabil, dan eklampsia atau hipertensi berat selama kehamilan. *Hipertensi urgensi* adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target yang progresif. Tekanan darah diturunkan dengan obat antihipertensi oral ke nilai tekanan darah pada tingkat 1 dalam waktu beberapa jam s/d beberapa hari. (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)

F. Komplikasi Hipertensi

Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (infark miokard, angina), gagal ginjal, demensia, dan aritmia fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham,



pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Kebanyakan pasien dengan hipertensi memiliki beberapa kondisi lain atau penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi pemelihan atau penggunaan terapi obat. Pengaruh penyakit penyerta tersebut adalah melengkapi pilihan terapi obat, terutama yang menunjukkan indikasi tambahan. Dalam beberapa kasus, obat tertentu harus, dihindari karena dapat memperburuk gangguan yang menyertai hipertensi. Dalam kasus lain, antihipertensi dapat digunakan untuk mengobati hipertensi dan penyakit lain yang menyertainya (Dipiro *et al.*, 2008).

1. Diabetes Mellitus

Hipertensi dan diabetes mellitus seringkali berdampingan dan pasien dengan kombinasi kedua penyakit ini memiliki risiko terjadinya kardiovaskuler lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan penyakit hipertensi atau diabete mellitus saja (Hao *et al.*, 2014). Resistensi insulin menyebabkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan peningkatan kekakuan pembuluh darah, yang mempengaruhi perkembangan hipertensi (Tsimihodimos V, *et al.*, 2018). Manajemen kondisi klinis harus lebih intensif untuk

ontrolan kadar glukosa darah dan tekanan darah, karena jika
, maka akan memperparah kondisi klinis pasien dengan hipertensi
diabetes melitus (Song J, *et al.*, 2016). Pasien dengan diabetes



dapat ditangani dengan baik menggunakan ACE inhibitor atau ARB. Bukti dari hasil penelitian telah menunjukkan manfaat kedua obat ini terhadap penurunan risiko kardiovaskuler dan pengurangan risiko progresif disfungsi ginjal pada pasien dengan diabetes. Diuretik tipe tiazid direkomendasikan sebagai obat kedua untuk menurunkan tekanan darah dan memberikan tambahan pengurangan risiko kardiovaskuler (Dipiro, *et al.*, 2008).

2. *Coronary Artery Disease* (Penyakit Jantung Koroner)

Hipertensi diketahui sebagai faktor risiko utama untuk CAD, seperti halnya untuk stroke dan gagal ginjal. Hipertensi dan CAD umum terjadi, dan keduanya seringkali berdampingan dalam sejumlah besar individu di masyarakat. Insiden hipertensi dan CAD meningkat seiring bertambahnya usia. Pengobatan hipertensi mengurangi risiko kardiovaskuler, tetapi diperlukan identifikasi interaksi faktor risiko dengan massa tubuh, dislipidemia, intoleransi glukosa, merokok, hipertrofi ventrikel kiri, dan penyakit ginjal. Mekanisme patofisiologi hipertensi dan CAD memiliki kaitan yang sama terutama dengan biologi vaskuler penyakit aterosklerosis, yang melibatkan faktor-faktor seperti stres oksidatif, sitokin, agen humoral, dan metabolik seperti angiotensin, endotelin, kekurangan atau inaktivasi vasodilator seperti

la nitrit, prostasiklin dan peptida natriuretik, dan penanganan er elektrolit yang tidak normal, terutama natrium dan kalsium. Obat hipertensi atau kombinasi yang efektif diindikasikan untuk



prevention of CAD, and prioritized use of ACE inhibitors, ARB, CCB and thiazide diuretic (Rosendorff, C., 2007).

3. Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan kumpulan gejala yang kompleks dengan tampilan berupa gejala nafas pendek yang tipikal saat istirahat atau saat melakukan aktifitas disertai atau tidak dengan kelelahan, tanda retensi cairan (kongesti paru atau edema pergelangan kaki), dan adanya bukti objektif dari gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat (Siswanto, B., 2015). Gagal jantung kongesif (*Congesive Heart Failure*) atau sekarang lebih dikenal dengan gagal jantung adalah sindrom klinis progresif yang bisa terjadi akibat gangguan kemampuan ventrikel untuk mengisi atau mengeluarkan darah, sehingga membuat jantung tidak mampu memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolik tubuh (Dipiro *et al.*, 2008). Hipertensi tetap merupakan faktor risiko yang signifikan untuk pengembangan gagal jantung kongesif, dengan berbagai mekanisme yang berkontribusi terhadap disfungsi sistolik dan diastolik (Siswanto, B., 2015). Penggolongan obat pada terapi gagal jantung kongesif adalah ACE inhibitor, beta bloker, ARB, diuretik, antagonis aldosteron, digoksin, nitrat, dan hidralazin (Dipiro, *et al.*, 2008).



G. Penatalaksanaan Hipertensi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah penurunan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi. Mortalitas dan morbiditas ini berhubungan dengan kerusakan organ target (misal kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal). Mengurangi resiko merupakan tujuan utama terapi hipertensi, dan pilihan terapi obat dipengaruhi secara bermakna oleh bukti yang menunjukkan pengurangan resiko (Depkes, 2006). Hipertensi diobati dengan modifikasi gaya hidup dan farmakoterapi. JNC-7 dianggap sebagai "standar emas" pedoman konsensus untuk manajemen hipertensi di Amerika Serikat. Sejumlah uji klinis telah menunjukkan bahwa farmakoterapi antihipertensi mengurangi risiko hipertensi yang terkait komplikasi (Koda Kimble, 2013). Berdasarkan pilihan pertama atau kedua, obat antihipertensi secara umum dibagi menjadi, obat antihipertensi pilihan pertama dan obat antihipertensi pilihan *kedua*. Obat antihipertensi pilihan pertama terdiri dari empat golongan yaitu diuretik sub-golongan *thiazide*, ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*), ARB (*Angitensin II Reseptor Blockers*), dan CCB (*Calcium Channel Blockers*) sub-golongan dihidropiridin. Obat antihipertensi pilihan kedua, yaitu *beta blocker*, *alfa blocker*, *aldosterone antagonist*, diuretik loop, *aliskirein* atau *direct renin inhibitor*, vasodilator langsung, dan antihipertensi sentral (R., dkk 2016).



1. Diuretik

Strategi awal untuk pengelolaan hipertensi adalah untuk mengubah keseimbangan natrium dengan pembatasan garam dalam diet. Perubahan farmakologi keseimbangan natrium menjadi mudah dengan perkembangan diuretik tiazid aktif peroral (Brunton, *et al.*, 2011). Mekanisme diuretik secara umum yaitu meningkatkan ekskresi natrium, klorida dan air sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstrasel, sehingga menurunkan *cardiac output* dan tekanan darah. Diuretik terbagi menjadi empat subkelas, yakni *thiazid* (contoh obatnya *hydrochlorothiazide*, *indapamide*, *chlorthalidone*), *loop* (contoh obatnya *furosemide*, *bumetanide*), hemat kalium (contoh obatnya *amiloride*, *triamterene*), antagonis aldosteron (contoh obatnya *spironolactone*, *epplerenone*). Diuretik menginduksi hiperurisemia dapat mengendapkan gout (purin dan pirimidin), gout arthritis akut, atau nephrolithiasis asam urat. Efek samping ini dapat menjadi masalah pada pasien yang memiliki riwayat gout. Jika gout terjadi pada pasien yang membutuhkan terapi diuretik, alopurinol dapat diberikan untuk pencegahan gout dan tidak akan mempengaruhi efek antihipertensi dari diuretiknya. Dosis tinggi *thiazid* dan timbunan diuretik dapat meningkatkan glukosa dengan cepat dan meningkatkan jumlah kolestoral dalam serum (Suhadi, R., dkk 2016). Penelitian meta-sis telah menunjukkan bahwa diuretik dosis rendah dibandingkan an antihipertensi lainnya menunjukkan keunggulan dan sudah



memiliki banyak bukti (Wright JM, Musini VM, 2009; Psaty BM, *et al.*, 2003). Sebagian besar pedoman terbaru merekomendasikan diuretic tiazid sebagai agen lini pertama untuk semua pasien dengan hipertensi (Roush GC dan Sica DA., 2016).

2. ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*)

ACE memfasilitasi produksi angiotensin II yang bertugas pada regulasi tekanan darah arteri. ACE tersebar di banyak jaringan pada sel endotelia, sehingga bagian utama yang memproduksi angiotensin II adalah pembuluh darah, bukan ginjal. Mekanisme kerja ACE inhibitor adalah menghambat angiotensin I menjadi angiotensin II (angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi yang menstimulus sekresi aldosteron). ACE inhibitor juga menghambat degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis substansi vasodilatasi yang lain, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Penelitian menyatakan ACE inhibitor menurunkan tekanan darah pada pasien dengan aktivitas plasma renin normal di mana bradikinin dan mungkin juga jaringan menghasilkan ACE yang memegang peranan penting dalam hipertensi. Peningkatan bradikinin akan meningkatkan efek *BP-lowering* dari ACE inhibitor dan dapat menyebabkan efek samping berupa batuk kering. ACE inhibitor efektif mencegah dengan cara menurunkan secara langsung stimulasi

angiotensin II pada sel miokardial. Sepuluh macam ACE inhibitor dapat diberikan satu kali sehari untuk hipertensi termasuk kaptopril, yang memiliki waktu paruh lebih singkat dibanding yang lain. ACE inhibitor



yang biasa digunakan adalah kaptopril, enalapril, lisinopril. ACE inhibitor ditoleransi baik pada banyak pasien tetapi juga memiliki efek samping. ACE Inhibitor menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi serum kalium. Biasanya peningkatan kalium kecil, tetapi hiperkalemia mungkin terjadi. Oleh karena itu sebaiknya dimulai dengan monitor kalium dan jumlah serum kreatinin selama empat pekan bila dosis ACE inhibitor ditingkatkan, sehingga dapat mengidentifikasi abnormalitas sebelum terjadinya komplikasi yang lebih serius (Suhadi, R., dkk 2016). ACEI menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung (Bakris GL, *et al.*, 2000) dan memperlambat progress penyakit ginjal kronis (Saseen JJ *et al.*, 2003).

3. ARB (*Angiotensin II Receptor Blockers*)

Angiotensin II dihasilkan melalui dua jalur enzimatik yaitu RAAS yang melibatkan ACE dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti cymases. ACE inhibitor hanya menghambat efek dari angiotensin II dari semua jalur sedangkan mekanisme kerja ARB adalah langsung memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) di mana reseptor ini mempengaruhi vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatik, pelepasan hormon anti diuretik, dan konstriksi aferen

oles pada glomerulus. Golongan ARB secara teoritis lebih efektif dibandingkan dengan ACE inhibitor. Hal ini dikarenakan angiotensin II 2 (AT2) digenerasikan melalui 2 jalur yaitu RAAS dan *cymase*



(alternatif). ACE inhibitor mencegah pembentukan AT2 hanya dengan menghambat jalur RAAS, sedangkan ARB langsung menduduki reseptornya. ARB tidak memblokir reseptor angiotensin II tipe 2. Efek menguntungkan stimulasi reseptor AT2, seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan menghambat pertumbuhan sel terjadi ketika ARB digunakan. Tidak seperti ACE inhibitor, ARB tidak memblokir bradikinin secara langsung sehingga efek menguntungkan bradikinin seperti vasodilatasi dapat tetap dipertahankan serta tidak menimbulkan batuk kering akibat pemecahan bradikinin. Golongan ARB dapat menyebabkan insufisiensi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik. Efek samping atau ADR yang sama juga terjadi pada golongan ACE inhibitor. ARB dan ACE inhibitor kontraindikasi pada pasien dengan gangguan bilateral ginjal arteri stenosis. Golongan ARB lebih jarang menyebabkan batuk dan angioedema dibanding ACE inhibitor, namun demikian ARB harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat angioedema. Golongan ARB tidak boleh diberikan pada wanita hamil. Contoh obat golongan ARB seperti losartan, irbesartan, telmisartan (Suhadi, R., dkk 2016).

4. CCB (*Calcium Channel Blockers*)

Ada dua kelas yaitu dihidropiridin (amlodipin, nifedipin) dan non dihidropiridin (diltiazem, verapamil). Mekanisme kerja CCB adalah menghambat jalan masuknya kalsium ke dalam sel otot polos arteri sehingga menurunkan nilai *afterload* dari jantung. Efek samping yang



berhubungan dengan vasodilatasi seperti pusing, kemerahan pada kulit, sakit kepala, dan edema perifer lebih sering terjadi pada semua dihidropiridin daripada verapamil dan diltiazem yang merupakan non dihidropiridin (Suhadi, R., dkk 2016). Agen penghambat kanal kalsium merupakan golongan obat yang penting pada pengobatan hipertensi. Penggunaan obat golongan ini dalam hipertensi berdasarkan pemahaman bahwa hipertensi umumnya adalah hasil dari peningkatan resistensi pembuluh darah perifer. CCB efektif baik digunakan secara tunggal atau kombinasi dengan obat lain untuk pengobatan hipertensi. Hal ini telah diperkuat oleh sejumlah besar uji klinis (Brunton, *et al.*, 2011).

5. Golongan β -blocker

Mekanisme umum adalah mencegah stimulasi saraf simpatis jantung. β -blocker juga menurunkan *heart rate* dan *cardiac output* serta akan menurunkan pelepasan renin, akan tetapi β -blocker tidak efektif pada pasien Afrika-Amerika (Suhadi, R., dkk 2016). Blokade reseptor β pada kompleks juxtaglomerular mengurangi sekresi renin dan dengan demikian mengurangi produksi angiotensin II. Mekanisme ini mungkin memberikan kontribusi aksi antihipertensi dari obat golongan yang sejalan dengan efek jantung (Brunton, *et al.*, 2011).



6. Nitrat

Mekanisme kerjanya yaitu nitrat akan berubah menjadi nitrit, sehingga *nitric oxide* meningkat dan memicu peningkatan cGMP sehingga terjadi defosforilasi myosin dan terjadi relaksasi otot polos dan terjadi vasodilatasi. Contoh obatnya ISDN, ISMN, nitroglicerine (Suhadi, R., dkk 2016).

7. Vasodilator langsung

Vasodilator adalah obat dengan kemampuan melebarkan pembuluh darah. Obat ini bekerja langsung pada otot-otot di dinding arteri, menyebabkan relaksasi otot, dan mencegah penyempitan dinding pembuluh darah. Akibatnya, aliran darah mengalir lebih mudah melalui arteri, sehingga jantung tidak bekerja keras memompa darah dan tekanan darah pun turun. Contoh vasodilator adalah hydralazine dan minoxidil. Obat ini digunakan untuk mengatasi hipertensi, preeklamsia atau eklamsia, gagal jantung, dan *pulmonary hypertension*. Vasodilator mempunyai efek samping yang cukup berat sehingga biasanya hanya digunakan sebagai usaha terakhir jika obat lain tidak mampu mengontrol tekanan darah pasien (Ganiswarna S., 2007; Tjay H.T., 2002).



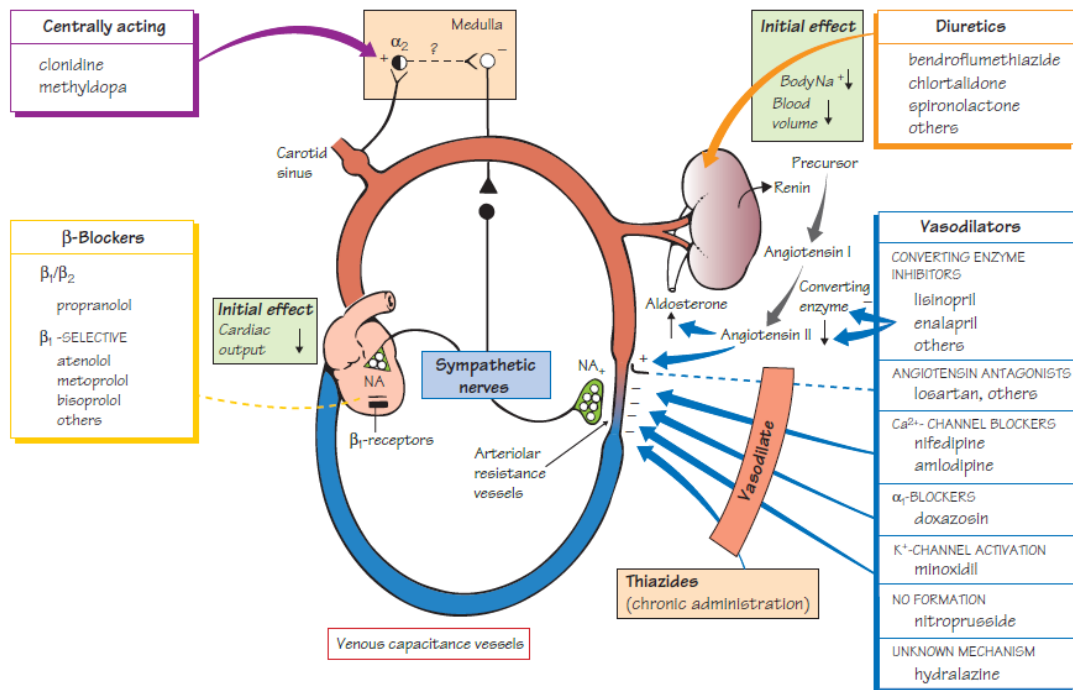
8. α -blocker

Mekanismenya menurunkan tekanan darah dengan cara menghambat reseptor α_1 di pembuluh vena dan arteri sehingga menghambat penyerapan katekolamin pada sel-sel otot polos maka akan menurunkan resistensi perifer. Contoh obatnya doxazosin, prazosin, terazosin (Suhadi, R., dkk 2016).

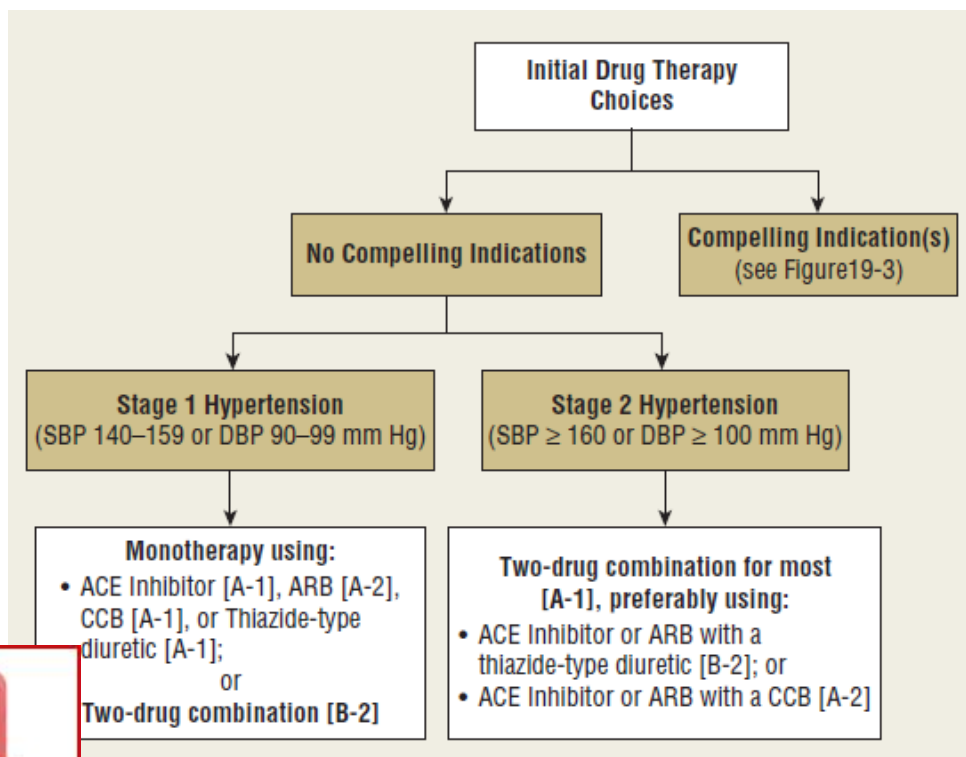
9. Central α_2 -Agonist

Mekanisme kerjanya menurunkan tekanan darah yang didasarkan pada menstimulasi reseptor α_2 -adrenergik di otak. Contoh obatnya klonidin, guanabens, metildopa. Perangsangan ini menurunkan aliran simpatetik dari pusat vasomotor di otak dan meningkatkan tonus vagal. Penurunan aktivitas simpatetik, bersamaan dengan meningkatnya aktivitas parasimpatetik, dapat menurunkan denyut jantung, *cardiac output*, total peripheral resistance, aktivitas plasma renin, dan refleks baroreseptor. Klonidin sering digunakan untuk hipertensi yang resisten dan metildopa adalah obat lini pertama untuk hipertensi pada kehamilan (Dosh SA, 2001).





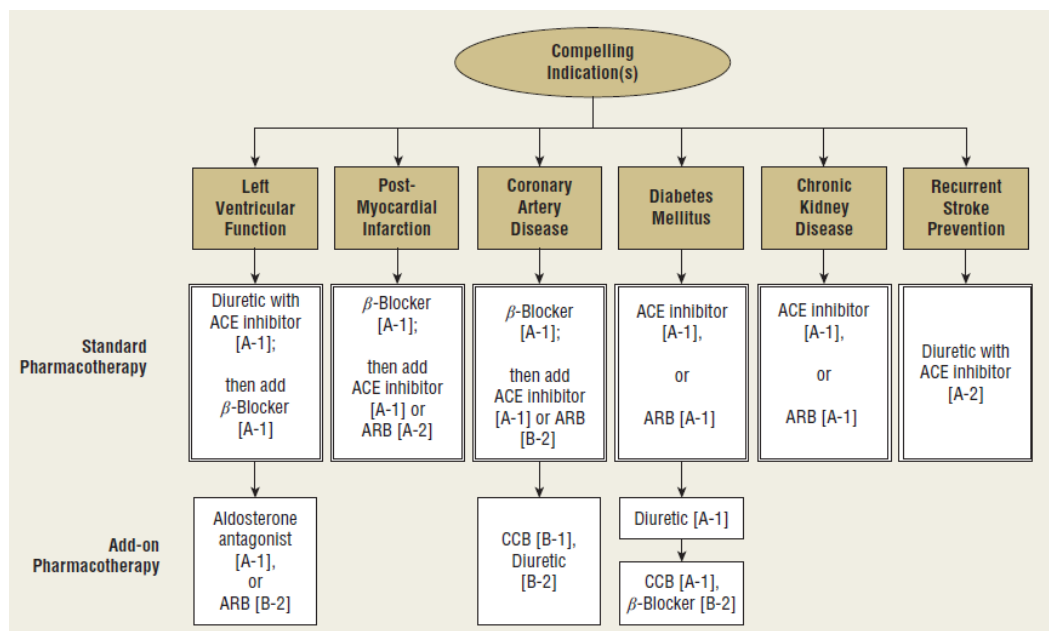
Gambar 2. Gambaran secara keseluruhan mekanisme kerja obat antihipertensi (Neal, MJ., 2012).



Gambar 3. Algoritma pengobatan hipertensi tanpa penyulit (Dipiro et al., 2011).



Gambar 3 menunjukkan pilihan terapi obat hipertensi bergantung pada derajat peningkatan tekanan darah. Sebagian besar pasien dengan hipertensi stage 1, awalnya harus diobati dengan terapi antihipertensi lini pertama (ACE Inhibitor, ARB, CCB, dan diuretik tiazid), atau kombinasi dua kelas obat antihipertensi. Terapi kombinasi direkomendasikan untuk pasien dengan tekanan darah yang peningkatannya lebih parah (hipertensi stage 2), lebih direkomendasikan menggunakan kombinasi obat antihipertensi lini pertama (kombinasi ACE inhibitor dengan diuretik tiazid, kombinasi ARB dengan diuretik tiazid, kombinasi ACE inhibitor dengan CCB, dan kombinasi ARB dengan CCB) (Dipiro *et al.*, 2011).



Gambar 4. Algoritma pengobatan hipertensi dengan penyulit (Dipiro *et al.*, 2011).

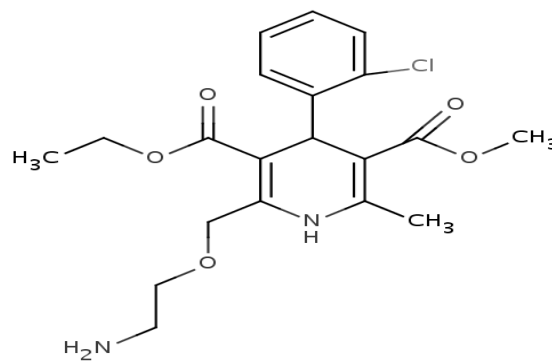


Algoritma terapi hipertensi dengan penyulit dapat di lihat pada Gambar 4, obat antihipertensi memiliki bukti yang menunjukkan manfaat

pada pasien dengan hipertensi disertai disfungsi ventrikel kiri, post infark miokard, CAD (*Coronary Heart Disease*), diabetes mellitus, CKD (*Chronic Kidney Disease*), dan stoke (Dipiro *et al.*, 2011).

H. Uraian Spesifik Amlodipin dan Micardis

1. Amlodipin



Gambar 5. Rumus Struktur Amlodipin

Amlodipin adalah obat antihipertensi golongan CCB (*Calcium Channel Blocker*). Dosis untuk pasien dewasa, dosis awalnya 5 mg sekali sehari, dosis maksimum 10 mg sekali sehari, range dosis biasa (JNC 7) antara 2,5 mg—10 mg sekali sehari sedangkan dosis untuk pasien lanjut usia harus dimulai pada range dosis paling rendah karena kemungkinan terjadi gangguan hati, ginjal atau jantung, sehingga dosisnya yaitu 2,5 mg sekali sehari (Lacy, *et al.*, 2013). Mekanisme kerja amlodipin adalah menghalangi masuknya ion kalsium ke dalam sel, sehingga menyebabkan relaksasi otot polos

, mengurangi resistensi perifer, dan menyebabkan penurunan tekanan darah (Neal, 2012). Zullies Ikawati dalam bukunya yang



hari, sedangkan dosis untuk pasien lanjut usia dosis awalnya 20 mg per hari, dosis maintenancenya 20 – 80 mg per hari (Lacy, *et al.*, 2013). Efek puncak penurunan tekanan darah dicapai dalam waktu lebih dari tiga jam dengan durasi 24 jam (Anderson, PO., *et al.*, 2002). Di bandingkan obat golongan ARB lainnya, telmisartan memiliki waktu paruh terpanjang yaitu sekitar 24 jam (Burnier dan Maillard, 2001; Brunner, 2002; Gosse, P., 2006). Ini menunjukkan bahwa telmisartan harus memiliki durasi aksi yang panjang sehingga memastikan tekanan darah terkontrol sepanjang interval dosis sekali sehari (Gosse, P., 2006). Mekanisme kerja obat telmisartan adalah langsung memblok reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) di mana reseptor ini mempengaruhi vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatik, pelepasan hormon anti diuretik, dan konstriksi aferen arterioles pada glomerulus. Telmisartan yang merupakan antihipertensi golongan ARB tidak memblok reseptor angiotensin II tipe 2 (AT2). Sehingga efek menguntungkan stimulasi reseptor AT2, seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan menghambat pertumbuhan sel terjadi ketika obat ini digunakan. Obat golongan ini tidak memblok bradikinin secara langsung sehingga efek menguntungkan bradikinin seperti vasodilatasi dapat tetap dipertahankan serta tidak menimbulkan batuk kering akibat pemecahan bradikinin (Suhadi, R., dkk 2016).



Efek samping yang biasa terjadi adalah pusing, sakit kepala, dan ortostatik terkait dosis, namun efek samping ini umumnya

ringan dan berlangsung sementara. Gangguan fungsi ginjal dan hiperkalemia juga bisa terjadi (Sweetman, 2009). Menurut Charles F. Lacy, et al., 2013 efek samping yang dapat timbul dengan penggunaan telmisartan adalah hiperkalemia sehingga direkomendasikan untuk memonitor kadar kalium, selain itu bisa terjadi kerusakan fungsi ginjal sehingga direkomendasikan untuk memonitor juga kadar kreatinin.

I. Farmakoekonomi

1. Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai keseimbangan biaya dengan *outcome* terapi dan pelayanan farmasi. Keamanan dan efektivitas tidak hanya diharapkan dari penggunaan obat, akan tetapi total efek pada kesehatan, biaya, dan kualitas hidup juga harus dievaluasi (Reeder, 1995). Evaluasi ekonomi adalah perbandingan antara biaya (*input*) dan konsekuensi (*output*) dari dua atau lebih alternatif aksinya (Vogenberg, 2001). Penelitian farmakoekonomi adalah proses untuk mengidentifikasi perhitungan dan perbandingan biaya, risiko dan keuntungan dari program, pelayanan, atau pengobatan serta menentukan alternatif yang memberikan *outcome* kesehatan paling baik (Dipiro *et al.*, 2008). Tujuan dari farmakoekonomi diantaranya membandingkan obat yang berbeda untuk pengobatan pada kondisi yang sama, serta membandingkan

obatan yang berbeda untuk kondisi yang berbeda. Prinsip dari farmakoekonomi adalah menetapkan masalah, identifikasi alternatif



intervensi, menentukan hubungan antara *income* dan *outcome* sehingga dapat diambil kesimpulan yang tepat, identifikasi dan mengukur *outcome* dari alternatif intervensi, menilai biaya dan efektivitas, dan langkah terakhir adalah interpretasi dan pengambilan keputusan (Vogenberg, 2001). Dua komponen fundamental dalam studi farmakoekonomi adalah perhitungan biaya dan hasil keluaran yang dinilai secara kuantitatif (Gattani *et al.*, 2009). Farmakoekonomi diperlukan karena adanya sumber daya yang terbatas misalnya pada rumah sakit pemerintah dengan dana terbatas dimana hal yang terpenting adalah bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia, pengalokasian sumber daya yang tersedia secara efisien, kebutuhan pasien, profesi pada pelayanan kesehatan dan administrator tidak sama dimana dari sudut pandang pasien adalah biaya yang seminimal mungkin (Vogenberg, 2001).

Kajian farmakoekonomi senantiasa mempertimbangkan dua sisi, yaitu biaya (*cost*) dan hasil pengobatan (*outcome*). Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena adanya keterbatasan sumberdaya, terutama dana. Dalam kajian yang terkait dengan ilmu ekonomi, biaya (atau biaya peluang, *opportunity cost*) didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumberdaya dalam sebuah kegiatan. Patut

diingat bahwa biaya tidak selalu melibatkan pertukaran uang. Dalam pandangan pada ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan melingkupi



lebih dari sekadar biaya pelayanan kesehatan, tetapi termasuk pula, misalnya, biaya pelayanan lain dan biaya yang diperlukan oleh pasien sendiri (Kemenkes RI, 2013).

Secara umum, biaya dalam farmakoekonomi dapat dibedakan sebagai berikut:

a. Biaya langsung.

Biaya langsung adalah biaya yang terkait langsung dengan perawatan kesehatan, termasuk biaya obat (dan perbekalan kesehatan), biaya konsultasi dokter, biaya jasa perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit (kamar rawat inap, peralatan), uji laboratorium, biaya pelayanan informal dan biaya kesehatan lainnya. Dalam biaya langsung, selain biaya medis, seringkali diperhitungkan pula biaya non-medis seperti biaya ambulans dan biaya transportasi pasien lainnya (Kemenkes RI, 2013).

b. Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung adalah sejumlah biaya yang terkait dengan hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit, termasuk biaya transportasi, biaya hilangnya produktivitas, biaya pendamping (anggota keluarga yang menemani pasien) (Bootman *et al.*, 2005).

c. Biaya nirwujud (intangible cost)

Biaya nirwujud adalah biaya-biaya yang sulit diukur dalam unit moneter, namun sering kali terlihat dalam pengukuran kualitas



hidup, misalnya rasa sakit dan rasa cemas yang diderita pasien dan/atau keluarganya (Kemenkes RI, 2013). Contoh dari biaya ini cukup sulit jika dilihat dalam bentuk mata uang namun dapat terlihat dengan pengukuran kualitas hidup (Walley *et al*, 2004).

Penilaian Kajian Farmakoekonomi Berdasarkan Perspektif (Kemenkes RI, 2013);

- a. Perspektif masyarakat (*societal*). Sebagai contoh Kajian Farmakoekonomi yang mengambil perspektif masyarakat luas adalah penghitungan biaya intervensi kesehatan, seperti program penurunan konsumsi rokok, untuk memperkirakan potensi peningkatan produktivitas ekonomi (PDB, produk domestik bruto) atau penghematan biaya pelayanan kesehatan secara nasional dari intervensi kesehatan tersebut.
- b. Perspektif kelembagaan (*institutional*). Contoh kajian farmakoekonomi yang terkait kelembagaan antara lain penghitungan efektivitas-biaya pengobatan untuk penyusunan Formularium Rumah Sakit. Contoh lain, di tingkat pusat, penghitungan AEB (Analisis Efektivitas Biaya) untuk penyusunan DOEN (Daftar Obat Esensial Nasional) dan Formularium Nasional.
- c. Perspektif individu (*individual perspektif*). Salah satu contoh kajian farmakoekonomi dari perspektif individu adalah penghitungan biaya

erawatan kesehatan untuk mencapai kualitas hidup tertentu



sehingga pasien dapat menilai suatu intervensi kesehatan cukup bernilai atau tidak dibanding kebutuhan lainnya (termasuk hiburan).

Tabel 4. Perspektif Farmakoekonomi dan Komponen Biaya (Rascati, et al., 2009; Shafie, 2011; Kemenkes RI, 2013)

Komponen biaya	Perspektif			
	Masyarakat	Pasien	Penyedia yankes	Pembayar
Biaya Langsung Medis:				
- Biaya pelayanan kesehatan	+	+	+	+
- Biaya pelayanan kesehatan lainnya	+	±	-	±
- Biaya <i>cost sharing patient</i>	-	+	-	-
Biaya Langsung Non Medis:				
- Biaya transportasi	+	±	-	±
- Biaya pelayanan informal (tambahan)	+	-	-	-
Biaya Tidak Langsung:				
- Biaya hilangnya produktivitas	+	+	-	-

2. Metode Kajian Farmakoekonomi

Metode penelitian dalam analisis farmakoekonomi antara lain AMiB (Analisis Minimalisasi Biaya), AMB (Analisis Manfaat Biaya), AEB (Analisis Efektivitas Biaya) dan AUB (Analisis Utilitas Biaya) (Walley, 2004). Jika hanya menganalisis variabel pengukuran saja tanpa memperhatikan *outcome* maka disebut *cost analysis* (Wilson dan Rascati, 2001). *Cost analysis* merupakan biaya yang dikeluarkan dalam pengobatan yang merupakan penjumlahan dari tiga komponen, yaitu biaya medik, biaya non-medik yang berhubungan dengan obat, dan biaya tidak langsung (Bootman *et. al.*, 1996).



Berikut adalah penjelasan terkait metode kajian farmakoekonomi :

a. AMiB (Analisis Minimalisasi Biaya)

AMiB dapat dilakukan jika obat (atau, lebih luas lagi, intervensi kesehatan) yang akan dibandingkan memberikan hasil yang sama, serupa, atau setara - atau dapat diasumsikan setara. Analisis minimalisasi biaya atau disebut juga *cost-minimization analysis* (CMA) adalah teknik analisis ekonomi untuk membandingkan dua pilihan (opsi, option) intervensi atau lebih yang memberikan hasil (outcomes) kesehatan setara untuk mengidentifikasi pilihan yang menawarkan biaya lebih rendah. (Kemenkes RI, 2013)

b. AMB (Analisis Manfaat Biaya)

Analisis manfaat biaya atau disebut juga *cost-benefit analysis* (CBA) adalah teknik untuk menghitung rasio antara biaya intervensi kesehatan dan manfaat (benefit) yang diperoleh, dimana outcome (manfaat) diukur dengan unit moneter (rupiah) (Kemenkes, 2013). AMB adalah suatu teknik analisis yang diturunkan dari teori ekonomi, di mana menghitung dan membandingkan surplus biaya suatu intervensi kesehatan terhadap manfaatnya. Untuk itu, baik surplus biaya dan manfaat

ekspresikan dalam satuan moneter (misal. Rupiah, US Dollar) (Busnellyanti. E., 2015).



c. AEB (Analisis Efektivitas Biaya)

Analisis efektivitas biaya atau disebut juga *cost-effectiveness analysis* (CEA) adalah teknik analisis ekonomi untuk membandingkan biaya dan hasil (outcomes) relatif dari dua atau lebih intervensi kesehatan. Pada AEB, hasil diukur dalam unit non-moneter, seperti jumlah kematian yang dapat dicegah atau penurunan mm Hg tekanan darah diastolik (Kemenkes, 2013). Sebelum melakukan analisis efektivitas biaya, beberapa tahap penghitungan harus dilakukan, yaitu pertama melakukan penghitungan rasio efektivitas biaya rerata pengobatan (REB) atau *average cost-effectiveness ratios* (ACER), kedua menetapkan posisi alternatif pengobatan dalam table efektivitas biaya atau Diagram Efektivitas-Biaya. Ketiga melakukan perhitungan rasio inkremental efektivitas biaya (RIEB) sesuai dengan posisi yang telah ditentukan (Kemenkes, 2013). Dengan kata lain, AEB dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya, misalnya:

1. Membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kelas terapi yang sama tetapi memberikan besaran hasil pengobatan berbeda, misalnya dua obat antihipertensi yang memiliki kemampuan penurunan tekanan darah diastolik yang berbeda.

Membandingkan dua atau lebih terapi yang hasil pengobatannya dapat diukur dengan unit alamiah yang sama,



walaupun mekanismenya berbeda, misalnya obat golongan proton pump inhibitor dengan H₂ antagonist untuk reflux oesophagitis parah.

Pada AEB, biaya intervensi kesehatan diukur dalam unit moneter (rupiah) dan hasil dari intervensi tersebut dalam unit alamiah/indicator kesehatan baik klinis maupun non klinis (non moneter). Tidak seperti unit moneter yang seragam atau mudah dikonversikan, indikator kesehatan sangat beragam, mulai dari mmHg penurunan tekanan darah diastolik (oleh obat antihipertensi), banyaknya katarak yang dapat dioperasi dengan sejumlah biaya tertentu (dengan prosedur yang berbeda), sampai jumlah kematian yang dapat dicegah (oleh program skrining kanker payudara, vaksinasi meningitis, dan upaya preventif lainnya). Sebab itu, AEB hanya dapat digunakan untuk membandingkan intervensi kesehatan yang memiliki tujuan sama, atau jika intervensi tersebut ditujukan untuk mencapai beberapa tujuan yang muaranya sama (Drummond *et al.*, 1997 dalam Kemenkes RI, 2013). Jika hasil intervensinya berbeda, misalnya penurunan kadar gula darah (oleh obat antidiabetes) dan penurunan kadar LDL atau kolesterol total (oleh obat antikolesterol), AEB tak dapat digunakan. Oleh pengambil kebijakan, metode kajian farmakoekonomi ini

terutama digunakan untuk memilih alternatif terbaik di antara sejumlah intervensi kesehatan, termasuk obat yang digunakan,

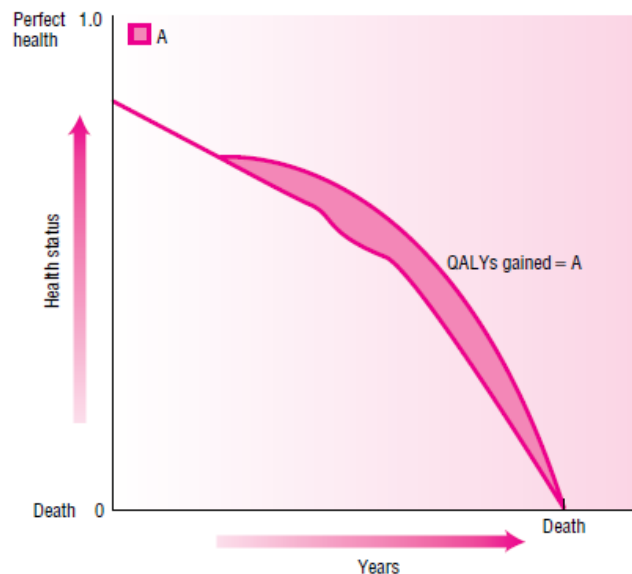


yaitu sistem yang memberikan hasil maksimal untuk sejumlah tertentu dana.

d. AUB (Analisis Utilitas Biaya)

Metode analisis utilitas biaya mirip dengan analisis efektivitas biaya, tetapi outcomenya dinyatakan dengan utilitas yang terkait dengan peningkatan kualitas hidup atau perubahan kualitas akibat intervensi kesehatan yang dilakukan. Analisis utilitas biaya yang disebut juga *cost utility analysis* (CUA) adalah teknik analisis ekonomi untuk menilai “utilitas (daya guna)” atau kepuasan atas kualitas hidup yang diperoleh dari suatu intervensi kesehatan. Kegunaan diukur dalam jumlah tahun dalam keadaan sehat sempurna, bebas dari kecacatan, yang dapat dinikmati umumnya diekspresikan dalam *quality adjusted life years* (QALY), atau ‘jumlah tahun berkualitas yang disesuaikan’ (JTKD) (Gusnellyanti. E., 2015).





Gambar 7. Keuntungan QALY (misal area di antara kurva) sebagai hasil dari intervensi kesehatan seperti penggunaan obat (Dipiro *et al.*, 2005).

Berdasarkan referensi, nilai 0 pada kualitas hidup berarti mati sedangkan nilai 1 berarti sehat (*perfect health*). Gambar 5 menunjukkan di mana QALY diperoleh melalui peningkatan kualitas hidup. Kurva atas mewakili hipotesis perjalanan hidup dari sekelompok individu yang menerima intervensi spesifik seperti perawatan kesehatan atau penggunaan obat dibandingkan dengan masa hidup yang tidak menerima intervensi (yaitu kurva yang lebih rendah). Usia rata-rata saat meninggal tidak berbeda antara keduanya, tetapi intervensi pengobatan menyebabkan perbaikan kualitas hidup. Area antara kurva mewakili QALY yang diperoleh

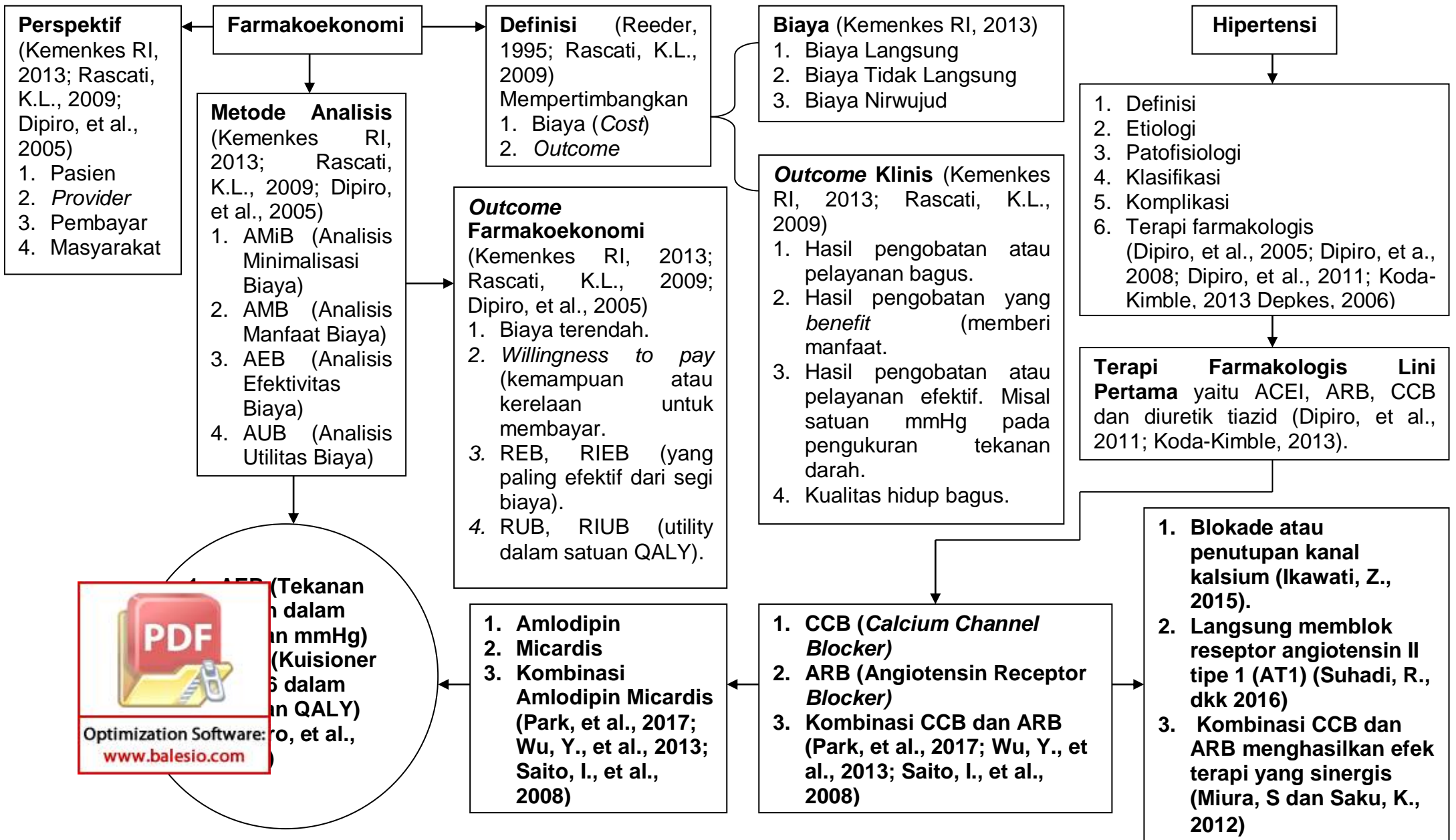
melalui intervensi. Ini contoh kasus hipotesis mencerminkan penyakit kronis, di mana kesejahteraan hidup ditingkatkan.



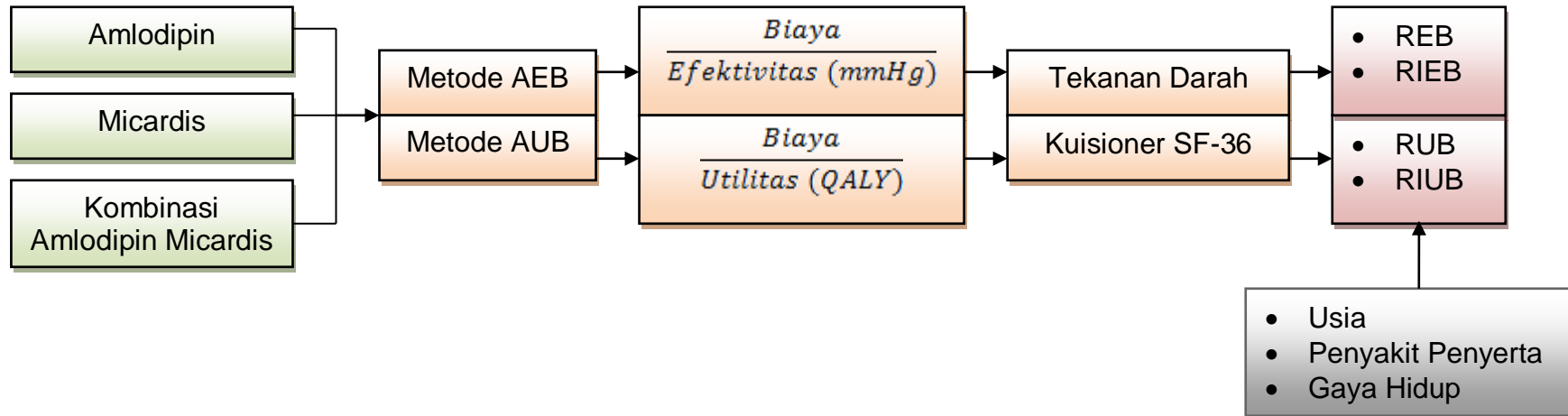
Kombinasi hipotesis kualitas dan kuantitas hidup lainnya dapat digambarkan dengan cara ini. Tindakan berbasis preferensi berguna dalam penelitian farmakoekonomi, khususnya analisis utilitas biaya. AUB adalah suatu teknik farmakoekonomi yang membandingkan biaya intervensi (misalnya obat) dengan hasilnya dinyatakan dalam QALY. QALY yang diperoleh adalah ukuran hasil yang menggabungkan kuantitas dan kualitas hidup. Ini bisa menjadi ukuran hasil, terutama di Indonesia penyakit seperti kanker, di mana pengobatan itu sendiri dapat memiliki dampak pada fungsi dan kesejahteraan pasien. Banyak penelitian yang diterbitkan menggunakan AUB untuk mengevaluasi efisiensi secara ekonomi intervensi perawatan kesehatan. Peninjauan AUB yang diterbitkan sejak 1976 hingga 1997 oleh Neumann dan rekan-rekan menemukan bahwa jumlahnya meningkat nyata selama waktu itu. Dari 228 artikel yang diulas, sekitar sepertiga berfokus pada intervensi farmasi (Dipiro et al., 2005). Nilai kualitas hidup dalam literatur lain dinyatakan nilai 0 berarti mati dan 100 berarti sehat. Ini hanya perbedaan skala dalam skornya (Rascati, et al., 2009).



J. Kerangka Teori



K. Kerangka Konsep



Keterangan :



: Variabel Independen



: Variabel Dependen



: Variabel Antara



: Variabel Perancu



L. Definisi Operasional

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur
Variabel Independen				
1.	Penggunaan obat; a. Amlodipin b. Micardis c. Kombinasi Amlodipin Micardis	Pasien hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUP dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar yang menggunakan obat Amlodipin, Micardis, dan Kombinasi Amlodipin Micardis	Mencatat dari rekam medik pasien	1. Amlodipin 2. Micardis 3. Kombinasi Amlodipin Micardis
Variabel Antara				
2.	Efektivitas	Keefektifan suatu obat untuk mencapai tujuan atau target terapi	Melalui pengukuran tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD)	TDS/TDD dalam satuan mmHg
3.	Utilitas	Manfaat, daya guna atau kepuasan atas kualitas hidup yang diperoleh dari suatu pengobatan	Melalui kuisioner kualitas hidup SF-36 yang dibagikan kepada pasien	Dalam satuan QALY
	Biaya (<i>cost</i>)	Biaya dalam penelitian ini berfokus pada biaya	Melalui bagian administrasi atau arsip lengkap rumah sakit	Total Biaya (<i>Cost</i>) dalam satuan rupiah



		pelayanan kesehatan, seperti biaya penggunaan obat, biaya perawatan dan biaya terkait pelayanan kesehatan lainnya	via computer	
Variabel Dependen				
5.	REB (Rasio Efektivitas Biaya)	Biaya yang diperlukan untuk menaikkan efektivitas tiap satu pengobatan. Semakin kecil REBnya maka penggunaan obat tersebut semakin efektif dari segi biaya dan terapi	Melalui perbandingan atau rasio antara biaya (<i>cost</i>) dengan efektivitas suatu obat. $REB = \frac{\text{Total Biaya}}{\text{Efektivitas}}$	Dalam satuan rupiah
6.	RIEB (Rasio Inkremental Efektivitas Biaya)	Biaya yang harus dikeluarkan untuk menaikkan efek suatu obat dengan beralih dari satu pengobatan ke pengobatan lain	$RIEB = \frac{\text{Biaya Obat A} - \text{Biaya Obat B}}{\text{Efektivitas Obat A} - \text{Efektivitas Obat B}}$	Dalam satuan rupiah
	B (Rasio itas	Biaya yang diperlukan	Melalui perbandingan atau rasio antara biaya	Dalam satuan



	Biaya)	untuk menaikkan utilitas tiap satu pengobatan. Semakin kecil RUBnya maka pengobatan tersebut juga semakin bagus secara utilitas.	(cost) dengan utilitas suatu obat. $RUB = \frac{\text{Total Biaya}}{\text{Utilitas}}$	rupian
8.	RIUB (Rasio Inkremental Utilitas Biaya)	Biaya yang harus dikeluarkan untuk menaikkan utiliti atau daya guna dalam penggunaan suatu obat dengan beralih dari satu pengobatan ke pengobatan lain	$RIUB = \frac{\text{Biaya Obat A} - \text{Biaya Obat B}}{\text{Utilitas Obat A} - \text{Utilitas Obat B}}$	Dalam satuan rupiah
Variabel Perancu				
9.	Komorbid	Komorbid adalah penyakit penyerta atau penyakit lain yang diderita pasien selain hipertensi.	Mencatat dari rekam medik pasien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada 2. Dislipidemia 3. Diabetes mellitus 4. Penyakit jantung 5. Diabetes mellitus, dislipidemia



				6. Osteoarthritis 7. Stroke 8. Chronic Kidney Disease 9. Jantung, diabetes mellitus
--	--	--	--	--

M. Hipotesis

1. Hipotesis Nol (Ho)

- a. Tidak ada perbedaan efektivitas kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis dalam menurunkan tekanan darah sistolik.
- b. Tidak ada perbedaan efektivitas kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis dalam menurunkan tekanan darah diastolik.
- c. Tidak ada perbedaan total biaya pelayanan kesehatann pada kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis.
- d. Tidak ada perbedaan penilaian kuisisioner SF-36 pada kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis.



2. Hipotesis Alternatif (Ha)

- a. Ada perbedaan efektivitas kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis dalam menurunkan tekanan darah sistolik.
- b. Ada perbedaan efektivitas kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis dalam menurunkan tekanan darah diastolik.
- c. Ada perbedaan total biaya pelayanan kesehatann pada kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis.
- d. Ada perbedaan penilaian kuisiонер SF-36 pada kelompok obat amlodipin, micardis, dan kombinasi amlodipin micardis.

