

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hipertensi**

##### **1. Definisi**

Hipertensi merupakan penyakit umum dilayanan primer, dengan peningkatan resiko morbiditas dan mortalitas ketika tekanan darah sistolik dan diastolik meningkat akibat gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal. Hipertensi juga sering disebut dengan *silent killer* dikarenakan orang yang mempunyai penyakit hipertensi sering tanpa gejala (Kemenkes RI, 2019). Rata-rata penderita tekanan darah tinggi pada orang dewasa pada usia 18 tahun keatas berkisaran 22% berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) dalam *Global Status Report On NonCommunicable Disease*. Hipertensi bertanggung jawab atas 40% kematian akibat penyakit jantung serta 51% kematian akibat stroke (WHO, 2014). Hipertensi adalah penyakit tidak menular yang paling sering menyerang masyarakat Indonesia sebanyak 57,6% yang dibuktikan dengan adanya jumlah pasien hipertensi di Fasilitas kesehatan tingkat pertama yang mengalami peningkatan setiap tahunnya (Rifai dan Safitri, 2022).

*American Heart Association* (AHA) menyatakan bahwa, 74,5 juta orang di atas 20 tahun menderita hipertensi, namun 90 hingga 95 persen kasus, penyebabnya tidak diketahui. Hipertensi merupakan *silent killer* dengan berbagai gejala yang hampir sama dengan penyakit lainnya. Dari data WHO pada tahun 2015 terdapat 1,13 miliar orang di seluruh dunia didiagnosis menderita hipertensi, yang artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Selain itu, dapat diperkirakan juga bahwa jumlah penderita hipertensi di dunia semakin meningkat setiap tahunnya, hingga pada tahun 2025 diperkirakan terdapat 1,5 miliar orang yang menderita hipertensi (Rifai dan Safitri, 2022).

##### **2. Etiologi**

Hipertensi disebabkan oleh dua penyebab yaitu, hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan penyebab hipertensi yang paling umum, yaitu sekitar 95% dari seluruh penyebab hipertensi. Sekitar 5% dari seluruh hipertensi adalah hipertensi sekunder. Hipertensi primer adalah kelainan tekanan yang penyebabnya tidak diketahui. Sedangkan hipertensi sekunder terjadi dari proses penyakit lain, seperti penyakit parenkim ginjal atau aldosteronisme

primer. Faktor yang mempengaruhi hipertensi antara lain jenis kelamin, usia, genetika, kurang olah raga, stres, obesitas, asupan garam, serta kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol (Tika, 2021).

### 3. Patogenesis

Pengetahuan tentang patogenesis hipertensi primer sampai sekarang terus berkembang karena belum mendapatkan jawaban yang memuaskan yang dapat menerangkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Tekanan darah dipengaruhi oleh volume darah dan tahanan perifer (Sylvestris, 2017).

Tekanan darah tinggi diawali dengan tekanan darah yang dipengaruhi oleh volume darah dan resistensi perifer serta tekanan pada atrium kanan. Pada sebagian besar pasien hipertensi, curah jantung pertama-tama meningkat, diikuti oleh peningkatan resistensi perifer, yang menyebabkan peningkatan tekanan darah secara berkelanjutan. Peningkatan resistensi perifer pada hipertensi esensial terjadi secara bertahap dalam jangka waktu yang lama, sedangkan proses autoregulasi terjadi dalam jangka waktu yang singkat. Peningkatan curah jantung dan resistensi perifer dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain genetik, sistem saraf simpatis, asupan garam dan metabolisme natrium ginjal, serta faktor endotel yang berperan penting dalam peningkatan tekanan darah pada hipertensi esensial. Penelitian yang telah dilakukan oleh beberapa peneliti mengatakan terdapat hubungan yang signifikan antara asupan natrium pada garam dengan kejadian hipertensi seperti penggunaan garam yang berlebihan (Fitri, 2018).

Garam merupakan faktor yang sangat penting dalam patogenesis hipertensi. Hipertensi hampir tidak pernah ditemukan pada suku bangsa dengan asupan garam yang minimal (Sylvestris, 2017). Faktor lain yang berperan adalah sistem renin-angiotensin yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah. Beberapa faktor mempengaruhi produksi renin, termasuk stimulasi saraf simpatis. Renin berperan dalam konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II menyebabkan sekresi aldosteron, yang menyebabkan retensi garam. Keadaan ini mempengaruhi perkembangan hipertensi (Susalit *et.al.*, 2001).

Faktor lainnya antara lain faktor lingkungan seperti stres psikososial, obesitas, merokok dan kurang olah raga juga berkontribusi terhadap hipertensi primer. (Susalit *et.al.*, 2001). Kelebihan berat badan atau obesitas meningkatkan kerja jantung dan dapat menyebabkan

pembesaran jantung dan tekanan darah tinggi dalam jangka panjang. Selain itu, fungsi hormon terganggu, sel beta pankreas meningkat, insulin plasma meningkat, dan toleransi glukosa juga meningkat. (Kaplan, 1983).

Hubungan antara stres dan hipertensi diperkirakan melalui saraf simpatis, yang terkadang dapat meningkatkan tekanan darah. Stres yang berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah secara terus-menerus. Dalam keadaan stres, pembuluh darah menyempit sehingga meningkatkan tekanan darah. Bahan kimia beracun seperti nikotin dan karbon monoksida dalam rokok yang masuk ke aliran darah dapat merusak lapisan endotel arteri dan menyebabkan arteriosklerosis dan tekanan darah tinggi. Selain itu, merokok juga meningkatkan detak jantung dan kebutuhan oksigen otot jantung. Alkohol juga berhubungan dengan tekanan darah, pecandu alkohol kebanyakan menderita hipertensi (Sidabutar dan Prodjosujadi, 1990). Namun, peningkatan kadar kortisol dan peningkatan jumlah serta viskositas sel darah merah diduga berperan dalam peningkatan tekanan darah. Alkohol diperkirakan memiliki efek buruk pada pembuluh darah karena alkohol menekan natrium dan kalium, yang meningkatkan kadar natrium intraseluler, dan menghambat pertukaran natrium dan kalsium seluler, yang memfasilitasi kontraksi sel otot. Otot pembuluh darah menjadi lebih sensitif terhadap zat seperti angiotensin dan katekolamin.

#### **4. Manifestasi Klinis**

Hipertensi merupakan penyakit yang sering kali tidak disadari keberadaannya. Dalam banyak kasus, penyakit ini baru diketahui setelah berkembangnya komplikasi berbahaya yang dapat berujung pada kematian. Menurut (Fatma Ekasari, 2021) tanda-tanda gejala sebagai berikut:

**4.1 Sakit Kepala.** Sakit kepala adalah gejala hipertensi yang paling umum. Keluhan ini terutama dirasakan oleh pasien dalam fase krisis, ketika tekanan darahnya 180/120 mmHg atau bahkan lebih tinggi. Jika kita pernah atau sering mengalami sakit kepala secara tiba-tiba, sebaiknya segera konsultasikan ke dokter agar hipertensi bisa segera terdeteksi.

**4.2 Gangguan Penglihatan.** Gangguan penglihatan merupakan salah satu komplikasi tekanan darah tinggi. Tanda darah tinggi ini bisa muncul secara tiba-tiba atau perlahan. Salah satu masalah penglihatan

yang mungkin terjadi adalah retinopati hipertensi. Saat tekanan darah meningkat, pembuluh darah di mata bisa pecah. Hal ini menyebabkan hilangnya penglihatan secara tiba-tiba dan tiba-tiba.

**4.3 Mual dan Muntah.** Mual dan muntah merupakan gejala tekanan darah tinggi yang bisa terjadi akibat meningkatnya tekanan di kepala. Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa hal, seperti pendarahan di kepala. Salah satu faktor risiko terjadinya pendarahan di kepala adalah hipertensi. Seseorang dengan pendarahan otak mungkin mengeluh muntah secara tiba-tiba.

**4.4 Nyeri Dada.** Penderita hipertensi mungkin mengalami nyeri dada. Penyebab kondisi ini adalah tersumbatnya pembuluh darah pada organ jantung. Yang lebih jarang, nyeri dada merupakan tanda serangan jantung, yang juga disebabkan oleh tekanan darah tinggi. Segera hubungi dokter apabila mengalami salah satu gejala ini.

**4.5 Sesak Nafas.** Penderita hipertensi juga mungkin mengeluh sesak napas. Kondisi ini terjadi ketika jantung membesar dan tidak mampu memompa darah. Jika sering mengalaminya, pastikan untuk berkonsultasi dengan dokter.

**4.6 Bercak Darah di Mata.** Gejala hipertensi ini sering disebut perdarahan subkonjungtiva dan umum terjadi pada penderita hipertensi. Namun kondisi tersebut tidak menyebabkannya secara langsung. Jika melihat bercak darah di mata Anda, konsultasikan dengan dokter mata untuk mengetahui kerusakan saraf optik yang disebabkan oleh tekanan darah tinggi.

**4.7 Muka yang Memerah.** Saat pembuluh darah wajah membesar, area wajah tampak merah. Hal ini bisa disebabkan oleh sejumlah pemicu, termasuk paparan sinar matahari, cuaca dingin, makanan pedas, angin, minuman panas, dan produk perawatan kulit. Meski banyak hal yang menjadi penyebabnya, wajah memerah atau muka memerah juga bisa menjadi gejala tekanan darah tinggi. Hal ini terjadi ketika tekanan darah lebih tinggi dari biasanya.

**4.8 Rasa Pusing.** Obat tekanan darah dapat menyebabkan pusing sebagai efek samping. Meski bukan disebabkan oleh tekanan darah tinggi, namun rasa pusing tidak bisa diabaikan begitu saja, apalagi jika terjadi secara tiba-tiba. Pusing yang tiba-tiba, kehilangan keseimbangan atau koordinasi, dan kesulitan berjalan merupakan tanda-tanda peringatan akan datangnya stroke. Hati-hati karena tekanan darah tinggi merupakan faktor risiko stroke.

**4.9 Mimisan.** Mimisan biasanya terjadi ketika tekanan darah sangat tinggi. Jika mimisan disertai dengan tanda-tanda hipertensi di atas, segera ke IGD karena merupakan keadaan darurat medis.

## 5. Patofisiologi

Patofisiologi hipertensi disebabkan oleh pembentukan angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE memainkan peran fisiologis penting dalam pengaturan tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen, yang diproduksi di hati. Kemudian, hormon renin diubah menjadi angiotensin I. Akibat kerja ACE di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II.

Renin disintesis dan disimpan di sel juxtaglomerular (sel JG) ginjal dalam bentuk tidak aktif yang disebut prorenin. Sel JG merupakan modifikasi sel otot polos yang terletak di dinding arteriol aferen dekat glomeruli. Ketika tekanan arteri turun, reaksi di ginjal sendiri menyebabkan pemecahan banyak molekul protein di sel JG dan pelepasan renin.

Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat dan memiliki efek peredaran darah lainnya. Meskipun angiotensin II ada di dalam darah, ia memiliki dua efek utama yang dapat meningkatkan tekanan darah. Efek pertama yaitu vasokonstriksi terjadi dengan cepat. Vasokonstriksi terjadi terutama di arteri dan pada tingkat lebih rendah di vena. Cara lain angiotensin II meningkatkan tekanan arteri adalah dengan bekerja pada ginjal untuk mengurangi ekskresi garam dan air.

Vasopresin juga dikenal sebagai *antidiuretic hormone* (ADH), bahkan lebih kuat daripada angiotensin sebagai vasokonstriktor, sehingga kemungkinan merupakan bahan vasokonstriktor yang paling kuat di tubuh. Bahan ini dibentuk di hipotalamus tetapi diangkut menuruni pusat akson saraf ke glandula hipofise posterior, dimana akhirnya diekskresikan ke dalam darah.

Aldosteron, yang disekresi oleh sel glomerulus korteks adrenal, merupakan pengatur penting reabsorpsi natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan sekresi kalium ( $\text{K}^+$ ) di tubulus ginjal. Tempat kerja utama aldosteron adalah di sel utama saluran pengumpul korteks. Mekanisme dimana aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium sekaligus meningkatkan sekresi kalium adalah stimulasi pompa natrium-kalium ATPase di sisi basolateral membran tubulus koligentes kortikalis. Aldosteron juga meningkatkan permeabilitas natrium pada sisi luminal membran (Sylvestris, 2017).

## 6. Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua kelompok yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer, atau hipertensi esensial, terjadi akibat peningkatan tekanan arteri yang terus-menerus akibat disfungsi mekanisme kontrol homeostatis normal. Hipertensi sekunder, atau hipertensi ginjal, adalah hipertensi yang diketahui penyebabnya. Hampir semua hipertensi sekunder berhubungan dengan sekresi hormon dan disfungsi ginjal. Umumnya hipertensi sekunder dapat ditangani dengan pengobatan yang tepat sesuai penyebabnya.

Berdasarkan bentuknya, dibagi menjadi 3 golongan yaitu tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan hipertensi campuran. Hipertensi sistolik merupakan peningkatan tekanan sistolik tanpa diikuti peningkatan tekanan diastolik dan biasanya terjadi pada usia lebih tua. Hipertensi diastolik adalah peningkatan tekanan diastolik tanpa diikuti peningkatan tekanan sistolik, yang biasanya terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Hipertensi campuran adalah peningkatan tekanan sistolik dan diastolik.

Klasifikasi hipertensi sendiri dapat dibagi menjadi:

**Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII**

Klasifikasi	Sistolik	Diastolik
Normal	< 120	< 80
Prehipertensi	120-139	80-89
Ht Derajat 1	140-159	90-99
Ht Derajat 2	≥ 160	≥ 100

*Sumber : JNC VII*

**Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VIII**

Klasifikasi	Sistolik	Diastolik
Tanpa Diabetes/CKD	<150	<90
- ≥ 60 th	<140	<90
- ≤ 60 th		
Dengan Diabetes/CKD	<140	<90
- Semua umur dengan DM tanpa CKD		
- Semua umur dengan CKD dengan/tanpa DM	<140	<90

*Sumber : JNC VIII*

## 7. Komplikasi

Menurut data *Sample Registration System* (SRS) tahun 2014, hipertensi dengan komplikasi merupakan penyebab kematian nomor lima pada semua umur. Sedangkan menurut data *International Health Metric Monitoring and Evaluation* (IHME) tahun 2017 di Indonesia,

penyebab kematian pertama disebabkan oleh stroke, penyakit jantung, diabetes, TBC, sirosis, dan diare.

Komplikasi hipertensi merupakan penyakit yang terjadi akibat penyakit hipertensi atau tekanan darah yang meningkat secara terus menerus dalam waktu yang lama dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kerusakan pada organ lain seperti otak, mata, jantung, dan ginjal yang pada akhirnya dapat memperpendek harapan hidup hingga 10-20 tahun (Nuraini, 2015). Kerusakan organ target akibat komplikasi hipertensi akan bergantung pada besarnya peningkatan tekanan darah dan lamanya kondisi darah yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati (Hadiyati dan Puspa Sari, 2022).

## **8. Diagnosis**

Pada penderita pemeriksaan fisik yang bisa dilihat sakit ringan sampai dengan berat, tekanan darah akan meningkat apabila terjadi komplikasi. Pemeriksaan lainnya meliputi status neurologis serta pemeriksaan fisik jantung. Pemeriksaan laboratorium seperti hemoglobin dan hematokrit, GDP HbA1c, profil lipid: kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, kadar natrium, kalium, dan kalsium, asam urat, *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), kreatinin, dan eGFR. Urinalisis meliputi pemeriksaan mikroskopis, protein urin dipstick atau rasio albumin : kreatinin, dan EKG 12 lead (Andrian dan Tommy, 2019).

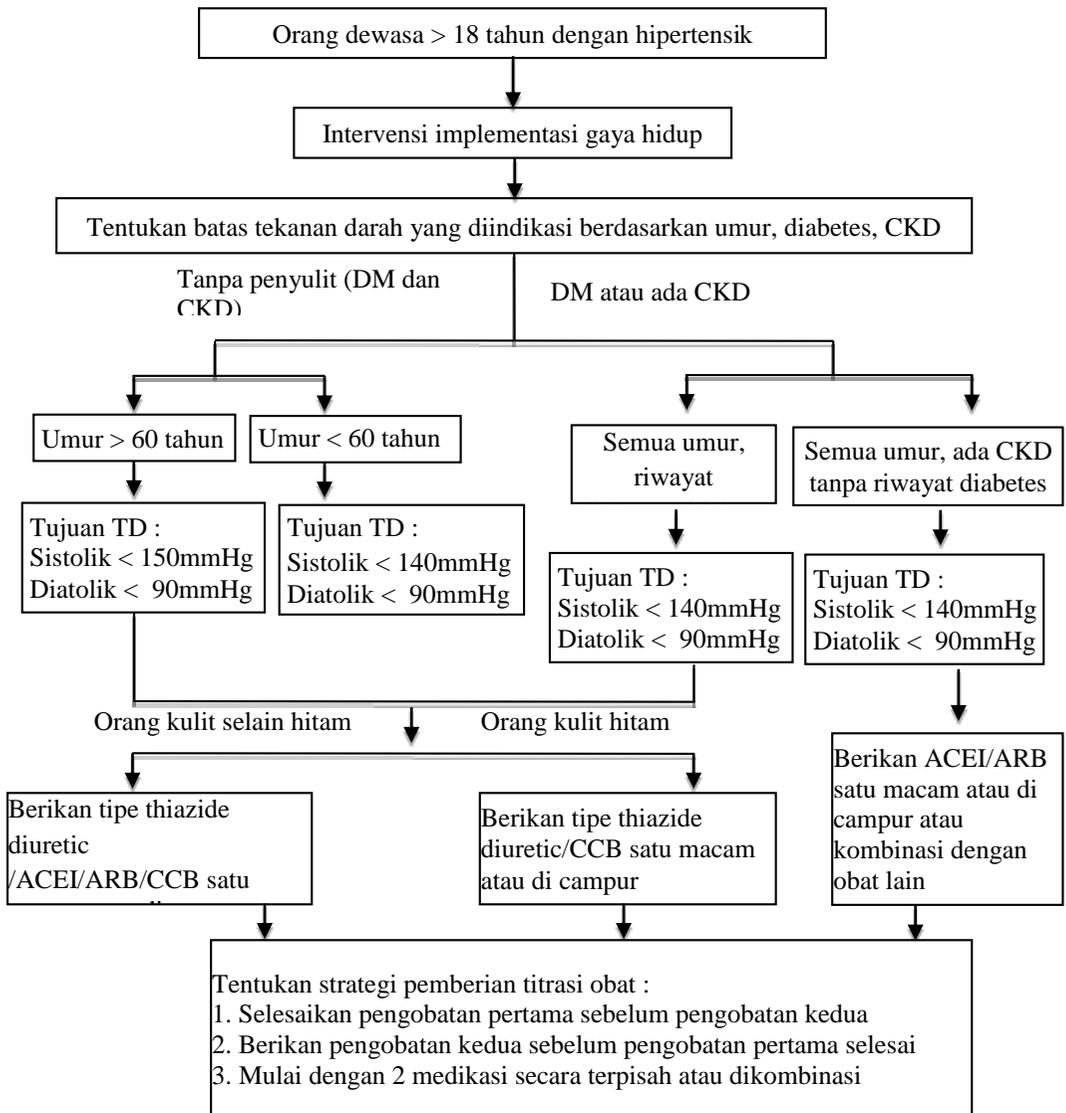
## **9. Penatalaksana**

Terapi hipertensi dibagi dalam dua jenis, sebagai berikut:

**9.1 Terapi non farmakologi.** Mengurangi kebiasaan merokok, menurunkan berat badan, berhenti konsumsi alkohol berlebihan, asupan garam dan asupan lemak, olahraga, konsumsi sayur dan buah yang cukup merupakan terapi non farmakologi bisa dilakukan. Orang yang mempunyai aktivitas rendah juga dapat berisiko mengalami hipertensi 30-50% dibandingkan orang yang sering olahraga (Nuraini, 2015).

**9.2 Terapi farmakologi.** Terapi farmakologi yang diberikan bersamaan dengan terapi non farmakologi.

Algoritma terapi hipertensi dilihat pada gambar berikut ini:



**Gambar 1. Algoritma terapi hipertensi menurut JNC VIII**

## B. Obat-Obat Hipertensi

Golongan obat antihipertensi yang banyak digunakan adalah diuretik tiazid, beta-bloker, penghambat angiotensin converting enzymes, antagonis angiotensin II, calcium channel blocker dan alpha-blocker.

### 1. Diuretik

Diuretik terutama tiazid adalah lini pertama dalam pengobatan hipertensi (Dipiro *et.al.*, 2005). Mekanisme antihipertensi diuretik disebabkan oleh tindakannya yang meningkatkan sekresi natrium, klorida, dan air, sehingga mengurangi volume plasma dan cairan

ekstraseluler. Tekanan darah menurun karena penurunan curah jantung, sedangkan resistensi perifer tidak berubah pada awal pengobatan. (Ganiswarna, 2005).

Diuretik dibagi menjadi 4 golongan, yaitu diuretik thiazide, diuretik hemat kalium, antagonis aldosteron, dan diuretik loop. Obat tekanan darah diuretik seperti hydrochlorothiazide, chlorthalidone, furosemide, spironolactone, amiloride, indapamide (Ganiswarna, 2005).

### **2. ACE inhibitor (*Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor*)**

*Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor* membantu menghasilkan angiotensin II yang berperan dalam mengatur tekanan darah arteri. ACE-inhibitor mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, juga mencegah pemecahan bradikinin dan merangsang sintesis vasodilator lain, termasuk prostaglandin dan prostasiklin. ACE-inhibitor menurunkan tekanan darah melalui aktivitas renin plasma dan bradikinin, yang penting dalam hipertensi (Sukandar *et.al.*, 2008).

Kebanyakan pasien mentoleransi ACE-inhibitor dengan baik, namun masih mengalami efek samping. ACE-inhibitor menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan kalium serum. Peningkatannya biasanya kecil, namun hiperkalemia bisa terjadi. Terutama pada pasien dengan CKD atau diabetes dan pada pasien yang juga menerima ARB, NSAID, suplemen kalium atau diuretik hemat kalium. Pemantauan kalium dan kreatinin serum selama 4 minggu setelah memulai atau meningkatkan dosis ACE-inhibitor seringkali dapat mendeteksi kelainan ini sebelum timbul komplikasi serius. Batuk kering juga terjadi pada 20% pasien. Misalnya kaptopril, lisinopril, ramipril (Dipiro *et.al.*, 2005).

### **3. CCB (*Calcium Channel Blocker*)**

*Calcium Channel Blocker* (CCB) mengurangi kontraksi otot polos jantung dan arteri dengan mempengaruhi kalsium yang dibutuhkan untuk kontraksi. Beberapa CCB lebih spesifik untuk saluran kalsium lambat jantung dan lainnya untuk saluran kalsium otot polos pembuluh darah. Dengan demikian, CCB dapat menurunkan detak jantung dan laju stroke (Corwin, 2001).

Calcium Channel Blocker ada 2 jenis yaitu dihidropiridin dan non dihidropiridin (Dipiro *et.al.*, 2005). Dihidropiridin dapat menyebabkan aktifasi refleks simpatis dan semua golongan ini (kecuali amilodipin) memberikan efek inotropik negatif (Sukandar

*et.al.*, 2008). Bersifat vaskuloselektif yang menguntungkan karena tidak mengeblok konduksi node atrio ventrikuler (Kimble, 2001). Nondihidropiridin dapat menurunkan denyut jantung, mengurangi konduksi node antrioventrikuler dan mengurangi konstriksi jantung (Katzung, 2001).

Penghentian terapi CCB secara tiba-tiba dapat menyebabkan angina atau infark miokard pada pasien dengan penyakit jantung koroner. CCB tidak memiliki efek samping metabolik pada lipid, asam urat atau karbohidrat. Misalnya amlodipine, nifedipine, felodipine, isradipine, nicardipine (Ganiswarna, 2005).

#### **4. Beta Bloker**

Mekanisme kerja beta-blocker sebagai obat antihipertensi masih belum jelas, tetapi mungkin melibatkan penurunan curah jantung karena efek kronotropik negatif dan ionotropik jantung serta penghambatan pelepasan renin. (Sukandar *et.al.*, 2008). Beta-blocker direkomendasikan untuk pasien yang berisiko terkena penyakit arteri koroner dan infark miokard. Beta-blocker dapat digunakan sebagai tambahan pada pasien gagal jantung yang menggunakan ACE-inhibitor dan diuretik. Misalnya atenolol, metoprolol, propranolol, labetolol (Dipiro *et.al.*, 2005).

#### **5. ARB (*Angiotensin receptor Blocker*)**

ARB menyebabkan penurunan tekanan darah melalui mekanisme yang mirip dengan ACE-inhibitor. ACE hanya memblokir jalur renin-angiotensin, namun ARB secara langsung memblokir reseptor angiotensin I, reseptor yang memediasi efek angiotensin II. ARB juga tidak memecah bradikinin sehingga tidak menimbulkan efek samping batuk. ARB secara signifikan mengurangi perkembangan nefropati dan risiko kardiovaskular bila ditambahkan pada terapi diuretik (Sukandar *et.al.*, 2008).

ARB memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan obat tekanan darah lainnya. ARB dapat menyebabkan hiperkalemia dan hipotensi ortostatik dan harus dihindari pada pasien dengan stenosis arteri stenosis bilateral. Misalnya candesartan, irbesartan, valsartan (Dipiro *et.al.*, 2005).

#### **6. Alfa-Bloker**

Alfa-blocker menghambat reseptor  $\alpha_1$  di pembuluh darah karena efek vasokonstriktor norepinefrin dan epinefrin, yang menyebabkan pelebaran arteri dan vena. Pelebaran arteri mengurangi

resistensi perifer dan juga tekanan darah. Alpha-blocker merupakan satu-satunya kelompok obat antihipertensi yang mempunyai efek positif pada lipid darah (menurunkan kolesterol LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol HDL). Alfa-blocker direkomendasikan untuk penderita hipertensi terkait diabetes, dislipidemia, obesitas, gangguan kekebalan perifer, asma, hiperplasia prostat, dan perokok. Contoh: prazosin, terazosin, doxazosin (Ganiswarna, 2005).

### **7. Central $\alpha$ 2-agonis**

Clonidine, guanabenz, guanafazine dan methyldopa umumnya menurunkan tekanan darah dengan menstimulasi reseptor  $\alpha$ 2 adrenergik di otak, yang menurunkan aliran simpatis dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi perifer pada reseptor  $\alpha$ 2 presinaptik menyebabkan penurunan tonus simpatis. Oleh karena itu, detak jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor dapat menurun. (Sukandar *et.al.*, 2008).

### **8. Reserpine**

Reserpine mengosongkan norepinefrin dari ujung saraf simpatis dan mencegah pengangkutan norepinefrin ke dalam granul penyimpanan. Ketika saraf dirangsang, sejumlah norepinefrin dilepaskan ke dalam sinapsis. Pengurangan tonus simpatetik menurunkan resistensi perifer dan tekanan darah (Sukandar *et.al.*, 2008).

Reserpin dapat menyebabkan retensi air dan natrium yang signifikan, sehingga harus diberikan dengan diuretik, terutama tiazid. Reserpin sangat menghambat aktivitas simpatis dan meningkatkan aktivitas parasimpatis sehingga menimbulkan efek samping seperti hidung tersumbat, peningkatan sekresi lambung, diare, dan bradikardia. Depresi juga bisa terjadi akibat depresi katekolamin dan serotonin pada sistem saraf pusat (Dipiro *et.al.*, 2005).

### **9. Vasodilator Arteri**

Vasodilator bekerja langsung pada otot-otot di dinding arteri, mengendurkan otot dan mencegah penyempitan dinding. Akibatnya, darah lebih mudah mengalir melalui arteri, sehingga jantung tidak bekerja keras memompa darah dan tekanan darah pun turun. Golongan ini meliputi doxazosin, prazosin, hydralazine, minoxidil, dioxin, dan sodium nitroprusside.

Hidralazin dan monoksidil menyebabkan relaksasi langsung otot polos arteri. Aktivitas refleks baroreseptor dapat meningkatkan aliran simpatis dari pusat vasomotor, sehingga meningkatkan denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan renin. Oleh karena itu, efek antihipertensi vasodilator segera berkurang pada pasien yang juga menerima terapi inhibitor simpatis dan diuretik. (Sukandar *et.al.*, 2008).

## C. Farmakoekonomi

### 1. Definisi

Farmakoekonomi merupakan ilmu yang meliputi ilmu ekonomi dan kesehatan dengan tujuan untuk menaikkan taraf kesehatan terhadap peningkatan efektivitas perawatan kesehatan. Memahami farmakoekonomi bisa digunakan untuk membandingkan input (biaya digunakan sebagai produk dan layanan farmasi) serta output pengobatan. Analisis farmakoekonomi dapat digunakan untuk mengambil keputusan terpenting mengenai manajemen penyakit, penentuan formularium, serta evaluasi pengobatan (Makhinova dan Rascati, 2013).

Kunci utama dari studi farmakoekonomi merupakan efisiensi yang bisa dicapai melalui berbagai strategi yang bertujuan untuk memaksimalkan manfaat dari sarana yang tersedia. Terdapat empat jenis utama analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis* (CEA); *Cost Minimization Analysis* (CMA); *Cost Utility Analysis* (CUA) dan *Cost Benefit Analysis* (CBA) (Ahmad *et.al.*, 2013).

**Tabel 3. Metode kajian farmakoekonomi**

<b>Kajian Farmakoekonomi</b>	<b><i>Cost effectiveness Analysis (CEA)</i></b>
Kriteria	AEB bisa dimanfaatkan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan manfaat terbesar dengan pengeluaran yang terbatas.
Kekurangan	1. Pengobatan atau program kesehatan yang dibandingkan harus memiliki hasil yang sama atau serupa. 2. Pengobatan atau program kesehatan yang dibandingkan dapat diukur dengan unit kesehatan yang sama.
Kelebihan	Efek pengobatan tidak dinyatakan pada nilai monoter.

Sumber: Kemenkes 2013

## 2. CEA (*Cost – Effectiveness Analysis*)

CEA adalah analisis yang dapat digunakan untuk memilih serta mengevaluasi rencana kesehatan atau rencana perawatan teroptimal dari beberapa rencana perawatan dengan tujuan perawatan yang sama. CEA mengubah biaya dan efisiensi menjadi rasio (Ahmad *et.al.*, 2013).

Pengobatan dapat dibandingkan menggunakan CEA merupakan pengobatan alternatif pada khasiat serta keamanan yang berbeda. (Musdalifah *et.al.*, 2018). CEA dilakukan dimana dua atau lebih pilihan pengobatan dibandingkan (Susono *et.al.*, 2014).

CEA diperlukan data tentang biaya pengobatan serta efek pengobatan atau parameter hasil pengobatan. Biaya pengobatan yang sudah dikeluarkan yaitu biaya yang langsung dikeluarkan pasien selama perawatan. Biaya yang dikeluarkan antara lain biaya pengobatan, biaya obat tambahan lain, biaya habis pakai, biaya jasa, dan biaya diagnostik. Untuk sebagian besar ras dari segala usia, berat badan juga merupakan penentu tekanan darah (Musdalifah *et.al.*, 2018).

CEA memberikan besaran nilai moneter yang harus dikeluarkan untuk setiap satu unit ilmiah (contoh dalam mg/dl penurunan kolesterol) (Kemenker RI, 2013). CEA dijelaskan dengan perhitungan ACER. ACER adalah nilai yang mewakili jumlah biaya yang diperlukan untuk setiap peningkatan hasil perawatan. Perawatan dengan nilai ACER terendah adalah perawatan yang paling hemat biaya *cost effective* (Musdalifah *et.al.*, 2018).

Dibandingkan dengan metode farmakoekonomi lainnya, penelitian farmakoekonomi CEA juga memiliki keunggulan tersendiri. Hasil perawatan CEA tidak dinyatakan dalam nilai moneter. Selain memiliki keunggulan CEA juga memiliki kekurangan dimana pengobatan atau program kesehatan yang akan dibandingkan dengan CEA perlu adanya hasil yang sama atau bertautan (Tjandrawinata, 2016). Selain itu pada CEA pengukuran unit kesehatan harus sama (Kemenkes RI, 2013).

## 3. Analisis Biaya

**3.1. Pengertian Biaya.** Dalam penelitian farmakoekonomi, karena keterbatasan sumber daya (terutama dana), biaya menjadi pertimbangan penting. Dalam penelitian yang berkaitan dengan ekonomi, biaya (atau biaya peluang) merupakan nilai harapan yang hilang karena penggunaan sumber daya pada kegiatan. Biaya tidak selalu terkait dengan perubahan mata uang. Menurut para ahli

farmakoekonomi, biaya kesehatan tidak hanya mencakup biaya pelayanan kesehatan, namun biaya pelayanan lainnya serta biaya dibutuhkan pada pasien (Kemenkes RI, 2013).

**3.2. Kategori Biaya.** Secara umum, biaya terkait pada perawatan medis dibedakan menjadi:

**3.2.1 Biaya Langsung.** Biaya medik langsung merupakan biaya yang diukur, dan salah satu input yang langsung digunakan saat pemberian pengobatan. Misalnya biaya pengobatan, monitoring pengobatan, administrasi pengobatan, kunjungan dokter dan lainnya (Andayani 2013).

**3.2.2 Biaya Tidak Langsung.** Biaya yang berasal dari pasien maupun keluarga pasien, namun tidak berkaitan dengan pengobatan disebut biaya tidak langsung. seperti biaya perjalanan, biaya perawatan anak, akomodasi, makanan dan lain-lain (Andayani 2013).

**3.2.3 Biaya Nirwujud (*intangible cost*).** Biaya sulit untuk diukur pada satuan moneter, tetapi selalu terlihat ketika mengukur kualitas hidup merupakan biaya nirwujud, seperti rasa sakit serta kecemasan yang diderita oleh pasien bahkan anggota keluarganya (Kemenkes RI, 2013).

**3.2.4 Biaya terhindarkan (*averted cost, avoided cost*).** Potensi biaya yang bisa dihindari akibat pemakaian intervensi kesehatan (Kemenkes RI, 2013).

#### 4. Perhitungan ACER

CEA digambarkan melalui rasio ACER (*average cost effectiveness*). Metode ACER digunakan sebagai perbandingan total biaya alternatif pengobatan dibagi hasil outcome klinis. Sehingga dapat memperoleh perbandingan pada setiap hasil klinis spesifik yang independen dari pembanding.

##### ACER

$$ACER = \frac{\text{Biaya Pengobatan (Rp)}}{\text{Efektifitas Terapi (\%)}}$$

#### D. Landasan Teori

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang tidak menular yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah sistolik lebih besar dari 140 mmHg atau diastolik yang lebih besar dari 90 mmHg dengan dua kali pengukuran dalam selang waktu 5 menit dengan keadaan yang cukup istirahat (Wirmando *et.al.*, 2022).

Menurut Farida, Y *et.al.*, (2021), pada hipertensi yang tidak bisa terkontrol atau tidak ditangani secara baik akan menyebabkan kerusakan organ yang bersifat irreversible yang secara bertahap, sehingga mengarah pada komplikasi yang mengancam jiwa bahkan kematian. Terapi hipertensi melibatkan pemberian obat secara berkelanjutan, dan modifikasi gaya serta kepatuhan dengan serangkaian rekomendasi, dimana pengetahuan yang buruk mengenai kepatuhan terapi akan berdampak negatif pada kesadaran serta perilaku pasien sehingga menimbulkan masalah dalam pengendalian hipertensi.

Menurut Stiadi *et al* (2020), menyatakan bahwa obat amlodipin-candesartan lebih efektif dibandingkan dengan amlodipin-ramipril karena Kombinasi amlodipin-kandesartan memiliki efektivitas terapi 48,9%, sedangkan efektivitas terapi amlodipin-ramipril 45,2%. Nilai ACER kelompok amlodipin-kandesartan dan kelompok amlodipin-ramipril adalah Rp1.604.736,2 per efektivitas dan Rp1.811.278,8 per efektivitas dibandingkan pada kelompok terapi candesartan sebesar Rp.277.718,22 pada pasien hipertensi.

*Cost Effectiveness Analysis* (CEA) merupakan salah satu tipe studi farmakoekonomi dengan menggunakan teknik analisis ekonomi, dimana dapat memberikan suatu informasi penting dalam pembuatan keputusan di dalam sistem pelayanan kesehatan untuk mengalokasikan sumber daya yang terbatas. CEA dapat mengukur biaya dalam rupiah serta membandingkan dengan outcome kesehatan. Outcome dapat diukur dari hari bebas gejala, persen pasien sembuh, dan kualitas hidup (Baroroh dan Sari, 2018).

Terapi kombinasi akan meningkatkan efektivitas pencapaian kontrol tekanan darah yang dibutuhkan. Terapi kombinasi efektif yang direkomendasikan termasuk penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (seperti ACEI) dan CCB dan / atau diuretik (Assaad-Khalil *et al.*, 2015)

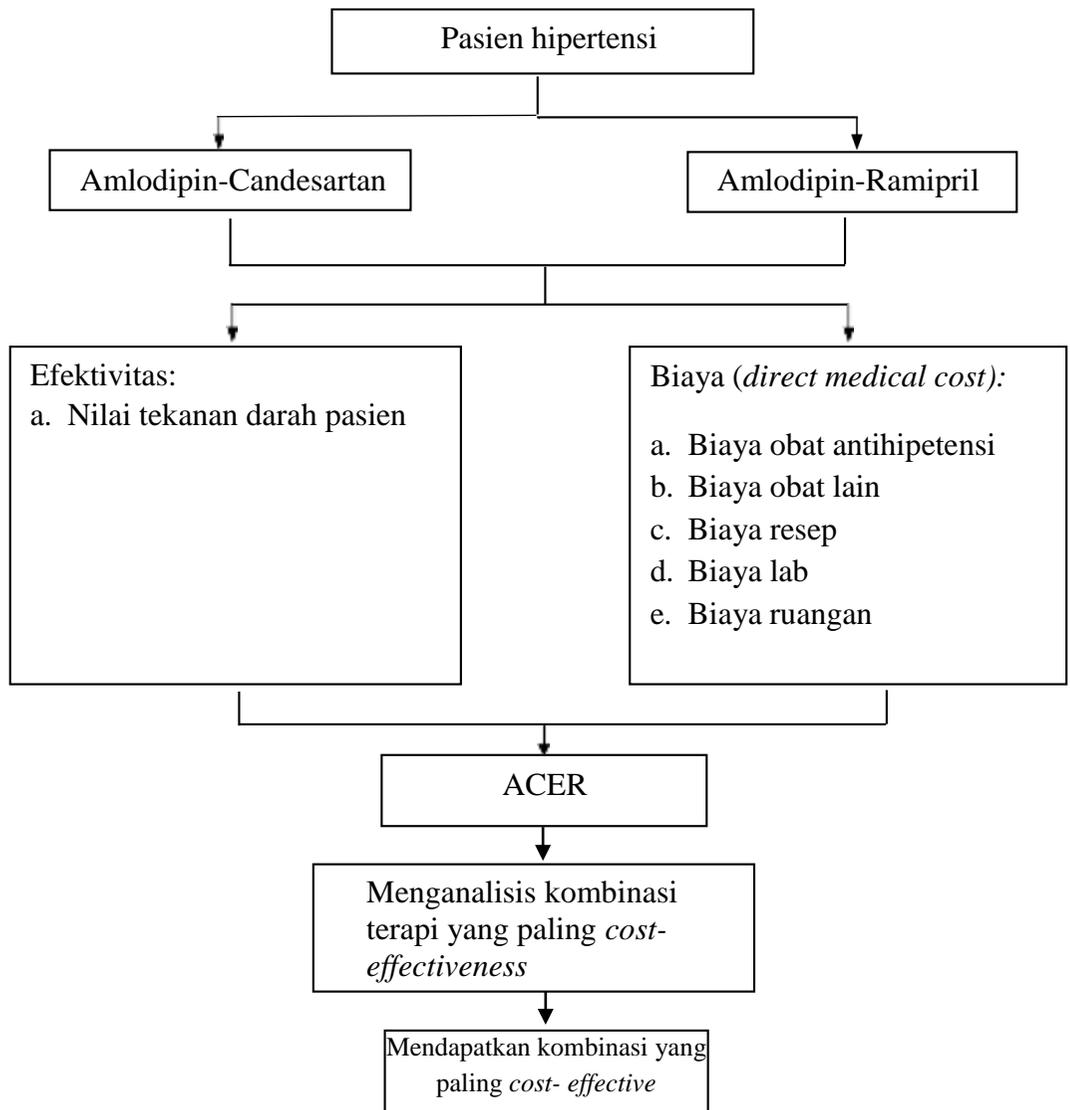
### **E. Keterangan Empiris**

Berdasarkan dari landasan teori tersebut didapatkan hasil sementara sebagai berikut:

1. Persentase efektivitas terapi dari penggunaan kombinasi amlodipin-candesartan dan kombinasi amlodipin-ramipril pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2023 dapat dihitung.
2. Berdasarkan rata-rata total biaya penggunaan antihipertensi kombinasi amlodipin-candesartan dan kombinasi amlodipin-ramipril pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2023 dapat dihitung.
3. Amlodipin lebih Cost-effective dibandingkan dengan candesartan pada pasien hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2023 berdasarkan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER).

## F. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian hipertensi adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian