

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hipertensi

II.1.1 Definisi Hipertensi

Menurut Dipiro *et al*⁽¹⁾, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri yang terus-menerus meningkat. Hipertensi ditandai dengan peningkatan pada pengukuran tekanan darah di atas normal yaitu pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Pengukuran ini berdasarkan rata-rata diatas dua pengukuran tekanan darah yang akurat setidaknya dalam dua kunjungan.⁽¹⁶⁾

Hipertensi merupakan penyakit yang menyebabkan gangguan pada pembuluh darah. Gangguan pada pembuluh darah ini dapat menghambat suplai oksigen dan nutrisi menuju ke jaringan tubuh yang membutuhkan.⁽¹⁷⁾ Tekanan darah yang terus-menerus meningkat dan berlangsung dalam waktu yang lama dapat menyebabkan penyakit kardiovaskuler yang berhubungan seperti gagal ginjal, penyakit jantung koroner dan stroke. Hipertensi masih menjadi salah satu penyakit penyebab kematian pertama di dunia tiap tahunnya. Hipertensi juga seringkali tidak menunjukkan gejala awal sehingga sering disebut sebagai pembunuh gelap (*silent killer*).⁽¹⁸⁾

Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa berdasarkan JNC 8 dibagi menjadi normal, prehipertensi, hipertensi *stage* 1 dan hipertensi *stage* 2. Berikut adalah pengklasifikasian tekanan darah menurut JNC 8⁽²⁾ :

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah pada Dewasa (usia ≥ 18 tahun)⁽²⁾

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

II.1.2 Etiologi Hipertensi

Hipertensi dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok besar yaitu hipertensi esensial dan hipertensi nonesensial. Pengelompokan ini dilihat berdasarkan penyebabnya.

a. Hipertensi Esensial atau Primer

Hipertensi esensial merupakan hipertensi yang penyebabnya belum diketahui dengan jelas. Sekitar 95% penderita hipertensi tergolong hipertensi ini. Faktor yang diduga berasosiasi sebagai penyebab hipertensi esensial yaitu faktor gaya hidup, peningkatan berat badan, aktivitas fisik dan usia tua pada pasien dengan riwayat hipertensi pada keluarga.^(19,20)

b. Hipertensi Nonesensial atau Sekunder

Hipertensi nonesensial merupakan hipertensi yang disebabkan oleh penyakit lain. Kejadian hipertensi ini hanya sekitar 5% dari penderita hipertensi. Penyakit yang memicu hipertensi nonesensial diantaranya adalah penyakit pada ginjal kronis, stenosis arteri ginjal, kelebihan sekresi aldosteron dan *pheochromocytoma*.⁽¹⁹⁾

II.1.3 Patofisiologi Hipertensi

Terdapat dua sistem di dalam tubuh yang terlibat dalam mempertahankan tekanan darah dalam batas normal yaitu sistem saraf simpatis dan sistem hormonal. Pada penderita hipertensi dapat terjadi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis di mana produksi katekolamin seperti adrenalin dan noradrenalin meningkat yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah. Sistem hormonal juga terjadi peningkatan yaitu pada aktivitas *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS). Renin yang dihasilkan oleh ginjal mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang selanjutnya dengan bantuan *angiotensin I converting enzyme* (ACE) mengaktifkan angiotensin II. Angiotensin II pada sistem ini kemudian menyebabkan konstriksi vaskular dan menstimulasi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron kemudian menyebabkan retensi air dan natrium pada ginjal yang mana selanjutnya meningkatkan tekanan darah.⁽²¹⁾

Angiotensin II memiliki dua aksi utama dalam menaikkan tekanan darah. Aksi pertama yaitu dengan meningkatkan sekresi dari *antidiuretic hormone* (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di kelenjar pituitary serta bekerja di ginjal dalam mengatur osmolalitas dan volume urin. Peningkatan ADH menyebabkan sedikit urin yang diekskresikan keluar tubuh sehingga osmolalitas menjadi tinggi. Oleh karena itu, terjadi penarikan cairan dari intraseluler untuk meningkatkan volume cairan ekstraseluler agar urin menjadi lebih encer. Akibat dari penarikan cairan intraseluler ini, volume darah menjadi meningkat sehingga tekanan darah juga meningkat.⁽²²⁾

Aksi kedua yaitu dengan menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron memiliki peran mengatur volume cairan ekstraseluler. Aldosteron bekerja dengan mereabsorpsi NaCl dari tubulus ginjal untuk mengurangi ekskresinya. Konsentrasi NaCl yang naik akan diencerkan kembali dengan meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada akhirnya dapat meningkatkan volume dan tekanan darah.⁽²²⁾

II.1.4 Faktor Risiko

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya hipertensi dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang tidak dapat dikontrol dan faktor yang dapat dikontrol. Faktor-faktor ini perlu bekerja sama dalam kejadian hipertensi, dalam artian dengan satu faktor saja tidak cukup untuk dapat menyebabkan seseorang terkena hipertensi.⁽²³⁾

II.1.4.1 Faktor yang tidak dapat dikontrol

Faktor risiko pada hipertensi yang tidak dapat dikontrol, antara lain :

a. Jenis Kelamin

Pada umumnya pria memiliki risiko hipertensi lebih tinggi dibandingkan wanita pada semua usia. Namun, risiko hipertensi pada wanita meningkat pada usia pertengahan dan lebih tua. Hal ini berkaitan dengan kondisi menopause yang menyebabkan tekanan darah menjadi meningkat. Hormon estrogen yang selama ini melindungi pembuluh darah dari kerusakan, pada wanita pra menopause hormon ini sedikit demi sedikit mulai berkurang. Hormon tersebut berkurang jumlahnya sesuai usia, umumnya terjadi pada usia 45-55 tahun.⁽²⁴⁾

b. Usia

Semakin bertambah usia menyebabkan perubahan pada fungsi normal organ tubuh seseorang. Seseorang dengan usia diatas 40 tahun cenderung memiliki dinding pembuluh darah yang sudah hilang elastisitasnya. Kondisi tersebut dapat meningkatkan tekanan darah karena darah yang memompa tanpa disertai dilatasi pembuluh darah.⁽²⁵⁾

c. Keturunan

Seseorang dengan riwayat keluarga hipertensi memiliki risiko dua kali lebih besar menderita hipertensi daripada seseorang yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan hipertensi. Jika salah satu dari orang tua mempunyai riwayat hipertensi, maka kita mempunyai kemungkinan sebesar 25% untuk terkena hipertensi. Sedangkan jika kedua orang tua memiliki riwayat hipertensi, maka kemungkinan kita untuk terkena hipertensi sebesar 60%.⁽²⁶⁾

II.1.4.2 Faktor yang dapat dikontrol

Faktor risiko pada hipertensi yang dapat dikontrol, antara lain :

a. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang baik dapat meningkatkan kinerja jantung, sehingga darah dapat dipompa dengan baik ke seluruh tubuh. Seseorang yang kurang aktif dalam aktivitas fisik umumnya cenderung mengalami obesitas. Obesitas dapat terjadi dikarenakan kurangnya pembakaran energi di dalam tubuh, sehingga kelebihan energi tersebut disimpan dalam bentuk lemak. Keberadaan lemak inilah yang berpotensi sebagai penyebab dari hipertensi.⁽²³⁾

b. Obesitas

Obesitas dapat mempengaruhi kerja tekanan darah dalam memompa darah ke setiap pembuluh darah. Pada kondisi obesitas aliran darah menjadi tidak lancar dikarenakan lemak yang sudah menekan pembuluh darah. Akibatnya, tekanan darah akan menjadi lebih kuat untuk memompa ke semua pembuluh darah. Obesitas dalam waktu yang lama dan tanpa disertai aktivitas fisik dapat menyebabkan seseorang terkena hipertensi.⁽²³⁾

c. Kebiasaan Merokok dan Konsumsi Alkohol

Menghisap rokok dapat memberi pengaruh besar pada naiknya tekanan darah. Merokok secara berkepanjangan dapat menyebabkan aliran darah dalam tubuh terhambat dikarenakan darah yang sudah tercampur bersama nikotin rokok di dalam darah. Nikotin yang terdapat di dalam rokok dapat membentuk aterosklerosis pada sejumlah pembuluh darah sehingga menyebabkan hipertensi.⁽²³⁾ Alkohol dapat meningkatkan volume sel darah merah, kadar kortisol dan kekentalan darah, sehingga kebiasaan mengonsumsi alkohol juga dapat menyebabkan tekanan darah meningkat.⁽²⁷⁾

d. Stress

Pada kondisi stress terjadi peningkatan aktivitas pada saraf simpatis yang memicu peningkatan pada hormon adrenalin dan hidrokortison ke dalam darah. Hal tersebut menyebabkan jantung bekerja lebih tinggi daripada biasanya, sehingga pada kondisi yang berkepanjangan dapat mempengaruhi tekanan darah dan menyebabkan hipertensi.⁽²³⁾

II.1.5 Manifestasi Klinis

Pasien dengan hipertensi primer atau esensial tanpa komplikasi biasanya tidak menunjukkan gejala klinis.⁽¹⁾ Sebagian besar gejala pada hipertensi esensial timbul setelah mengidap hipertensi bertahun-tahun. Manifestasi klinis yang muncul berupa nyeri kepala disertai mual dan muntah, penglihatan kabur dikarenakan kerusakan retina, langkah yang tidak mantap dikarenakan kerusakan susunan saraf, nokturia dan edema dependen. Gejala lain yang sering juga ditemukan seperti epistaksis, telinga berdengung, tengkuk terasa berat, sulit tidur, mudah marah dan mata berkunang-kunang.⁽²²⁾

Pada pasien dengan hipertensi sekunder mungkin memiliki gejala berdasarkan penyakit yang mendasarinya. Seperti pada pasien dengan *pheochromocytoma* gejala yang mungkin timbul yaitu sakit kepala, berkeringat, takikardia, palpitasi dan hipotensi ortostatik. Pada pasien dengan aldosteronisme primer gejala yang mungkin ada yaitu hipokalemia, kram otot dan kelemahan. Pasien dengan *cushing syndrome* mungkin terjadi penambahan berat badan, polyuria, edema, menstruasi tidak teratur, jerawat berulang dan kelemahan otot.⁽¹⁾

II.2 Tinjauan Hipertensi dengan Diabetes Melitus Tipe II

II.2.1 Hubungan Hipertensi dengan Diabetes Melitus Tipe II

Hipertensi dan diabetes melitus adalah penyakit umum yang paling banyak di dunia dan merupakan faktor risiko kardiovaskular serta frekuensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia.⁽²⁸⁾ Kedua penyakit ini merupakan komponen dari sindrom metabolik, yang hidup berdampingan dan mempengaruhi satu sama lain. Pasien hipertensi dengan DM dikaitkan dengan 57% peningkatan risiko

kejadian penyakit kardiovaskular dan 72% peningkatan risiko semua penyebab kematian setelah disesuaikan dengan demografis dan variabel klinis.⁽²⁹⁾ Hipertensi terjadi lebih dari 50% pasien dengan DM. Individu hipertensi dengan DM tipe II ini berkontribusi secara signifikan terhadap komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dibandingkan individu yang tidak hipertensi. Risiko penyakit kardiovaskular pada pasien hipertensi dengan DM juga menjadi empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-diabetes normotensif.⁽⁷⁾

II.2.2 Patofisiologi

Hipertensi secara patofisiologi berhubungan erat dengan peningkatan volume cairan sirkulasi dan resistensi pembuluh darah perifer. Resistensi pembuluh darah perifer dihasilkan dari ketegangan pembuluh darah, yang dipengaruhi oleh sistem RAAS, vasokonstriksi dan vasodilator lainnya, aktivitas sistem saraf simpatik, dan *remodeling* pembuluh darah.⁽²⁹⁾ Hiperglikemia merupakan suatu kondisi pada DM tipe II yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah yang diakibatkan oleh resistensi insulin. Resistensi insulin ini menyebabkan glukosa tidak dapat diserap sebagaimana mestinya, sehingga mendorong sel untuk mensekresikan insulin tambahan yang kemudian menyebabkan hiperinsulinemia. Hal tersebut kemudian menyebabkan reabsorpsi natrium dari ginjal tubulus meningkat dan menyebabkan tekanan darah tinggi.⁽³⁰⁾

Hiperinsulinemia dapat merangsang aktivitas saraf simpatis dan meningkatkan ekskresi renin. Peningkatan renin mengaktifkan sistem saraf simpatis dan meningkatkan curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer. Perubahan ini pada akhirnya meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan

volume cairan sirkulasi dan resistensi pembuluh darah perifer. Hiperglikemia dapat meningkatkan secara relatif osmolaritas pada cairan sirkulasi. Tingginya kadar glukosa plasma mengubah tekanan osmotik ekstraseluler pada sisi dengan konsentrasi glukosa yang lebih tinggi, yang meningkat relatif terhadap tekanan osmotik intraseluler. Air akan keluar dari sel/jaringan menuju pembuluh darah untuk mengurangi perbedaan antara tekanan osmotik intraseluler dan ekstraseluler. Aliran tersebut akan meningkatkan jumlah cairan tubuh dan volume darah sirkulasi, sehingga hiperglikemia juga dapat menyebabkan peningkatan darah sistemik dengan meningkatkan volume cairan sirkulasi.⁽³⁰⁾

II.2.3 Tata Laksana

Tujuan umum dari penatalaksanaan terapi hipertensi adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas. Mortalitas dan morbiditas ini adalah yang berhubungan dengan hipertensi yaitu kerusakan organ target seperti kejadian penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal.⁽³¹⁾ Rekomendasi target tekanan darah berdasarkan JNC 8 pasien dengan diabetes adalah <140/90 mmHg.⁽²⁾ Tabel 2 menunjukkan target tekanan darah spesifik untuk pasien dengan usia dan penyakit tertentu.⁽²⁾ Terdapat dua cara yang dapat dilakukan dalam mencapai target tekanan darah yaitu melalui terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi.

Tabel 2. Target Tekanan Darah⁽²⁾

Populasi	Target Tekanan Darah (Sistolik/Diastolik)
<60 tahun	<140/90 mmHg
>60 tahun	<150/90 mmHg
Penyakit Ginjal Kronis (PGK)	<140/90 mmHg
Diabetes	<140/90 mmHg

II.2.3.1 Terapi Non-Farmakologi

Modifikasi gaya hidup adalah hal penting yang tidak terpisahkan untuk pencegahan dan pengelolaan hipertensi. Modifikasi gaya hidup dapat mengurangi tekanan darah, mencegah atau menunda hipertensi, meningkatkan kemanjuran obat antihipertensi serta mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Kombinasi dua atau lebih modifikasi gaya hidup ini dapat mencapai hasil lebih baik.⁽¹⁰⁾

Tabel 3. Modifikasi Gaya Hidup untuk Pencegahan dan Pengelolaan Hipertensi⁽¹⁰⁾

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira Penurunan Tekanan Darah (Rentang)
Penurunan berat badan	Menjaga berat badan normal (BMI 18.5-24.9 kg/m ²)	5-20 mmHg/10kg
Adopsi pola makan <i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i> (DASH)	Konsumsi makanan kaya buah, sayuran dan produk susu rendah lemak dengan pengurangan kandungan lemak jenuh dan lemak total	8-14 mmHg
Diet rendah natrium	Mengurangi konsumsi natrium, tidak lebih dari 100 mmol/hari (2,4 g natrium atau 6 g natrium klorida)	2-8 mmHg
Aktivitas fisik	Melakukan aktivitas fisik aerobik secara teratur seperti jalan kaki (30 menit/hari, beberapa hari dalam seminggu)	4-9 mmHg
Moderasi konsumsi alkohol	Batasi konsumsi alkohol tidak lebih dari 2 minuman/hari (misalnya 24 oz <i>beer</i> , 10 oz <i>wine</i> atau 80- <i>proof whiskey</i>) untuk pria dan 1 minuman/hari untuk wanita	2-4 mmHg

II.2.3.2 Terapi Farmakologi

Indonesia saat ini mengacu pada algoritma berdasarkan JNC 7 dalam penatalaksanaan hipertensi. Pengobatan hipertensi ini haruslah merupakan golongan obat yang dapat mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien hipertensi dengan diabetes. Golongan obat antihipertensi yang dapat digunakan

pada pasien dengan DM tipe II yaitu *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEI), *angiotensin receptors blockers* (ARB), *calcium channel blockers* (CCB), *diuretics*, β -*blockers* (BB) dan *aldosterone antagonist*. Obat antihipertensi tersebut dapat digunakan monoterapi ataupun kombinasi.⁽¹⁰⁾

a. *Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) Blockers*

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) dan *angiotensin receptors blockers* (ARB) merupakan golongan dari RAAS blockers. ACEI dan ARB direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien yang menderita hipertensi, diabetes dan penyakit arteri koroner karena terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes.⁽²⁹⁾ ACEI menurunkan tekanan darah dengan menghambat enzim pengubah angiotensin, sehingga menyebabkan penurunan angiotensin II. Penurunan angiotensin II mengakibatkan dilatasi perifer dan mengurangi resistensi perifer sehingga dapat menurunkan tekanan darah. ACEI juga dapat meningkatkan kadar bradikinin dengan menghambat degenerasinya, yang menyebabkan vasodilatasi.⁽³²⁾ Contoh obat-obatan golongan ACEI diantaranya yaitu kaptopril, lisinopril, ramipril, benazepril dan enalapril.⁽²⁾ ARB bekerja dengan menghalangi pengikatan angiotensin II ke reseptor angiotensin 1 AT1, sehingga menghambat efek angiotensin II. Berbeda dengan ACEI, ARB tidak mempengaruhi kadar dari kinin.⁽³²⁾ Contoh obat-obatan golongan ARB diantaranya yaitu kandesartan, irbesartan, losartan, telmisartan dan valsartan.⁽²⁾

b. *Calcium channel blockers (CCB)*

Calcium channel blockers (CCB) direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama pada pasien diabetes, terutama pada individu lansia dengan hipertensi sistolik terisolasi.⁽²⁹⁾ CCB juga dapat digunakan pada pasien dengan intoleransi terhadap RAAS *blockers*. Obat ini dapat membantu dalam pencegahan stroke, tetapi memiliki efikasi lebih rendah dari RAAS *blockers*.⁽¹¹⁾ Mekanisme kerja CCB terkait dengan penghambatan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Penghambatan tersebut terjadi dengan mengikat saluran kalsium yang terletak di otot jantung. Efek tersebut menyebabkan vasodilatasi perifer sehingga menurunkan tekanan darah. CCB dibagi menjadi dua kelompok yaitu dihidropiridin dan non-dihidropiridin. Dihidropiridin lebih banyak digunakan pada pengobatan hipertensi karena memiliki efek vasodilator yang lebih kuat, selain itu juga memiliki efek yang lebih kecil pada kontraktilitas dan konduksi jantung. Contoh obat CCB dalam kelompok dihidropiridin adalah amlodipin dan nifedipin.⁽³²⁾

c. *Diuretics*

Diuretik tipe tiazid telah menjadi dasar terapi antihipertensi untuk waktu yang lama. Terapi ini terbukti memiliki efektivitas yang sama dengan CCB dan ACEI dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Namun, *diuretic* memiliki beberapa efek metabolik negatif khususnya gangguan kontrol glikemik oleh gangguan sekresi insulin dan sensitivitas insulin.⁽⁷⁾ Seperti pengobatan dengan klortalidon, dapat terjadi hiperglikemia karena sifatnya mempengaruhi resistensi insulin sehingga obat ini digunakan

dalam dosis rendah dan dikombinasikan dengan obat lain.^(7,29) Diuretik tipe tiazid bekerja dengan menghambat transport natrium di tubulus distal dengan memblokir saluran Na/Cl.⁽³²⁾ Contoh obat golongan diuretik tipe tiazid adalah klortalidon, hidroklorotiazid, indapamid dan metozalon.⁽²⁾

d. *β-Blockers*

β-Blockers sebagian besar tidak direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama pada pasien hipertensi dengan diabetes karena efek kardiometabolik negatifnya. Efek kardiometabolik ini seperti meningkatkan kadar trigliserida menurunkan kadar kolesterol HDL dan merusak sensitivitas insulin.⁽²⁹⁾ Terdapat bukti lain bahwa *β-Blockers* terkait dengan penambahan berat badan yang selanjutnya dapat memperburuk toleransi glukosa. Namun, berbeda dengan *β-Blockers* nebivolol yang belum terkait dengan penambahan berat badan atau dengan toleransi glukosa yang memburuk.⁽⁷⁾

β-Blockers tidak digunakan pada terapi lini pertama untuk pasien hipertensi dengan diabetes, namun digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien penyakit arteri koroner dan gagal jantung.⁽⁷⁾ *β-Blockers* bekerja dengan menghambat katekolamin untuk mengikat reseptor beta 1, 2 dan 3. *β-Blockers* selektif hanya menghambat reseptor beta-1, menyebabkan lebih sedikit bronkospasme. Penghambatan ini memiliki efek inotropik negatif, yang menghasilkan vasodilatasi arteri koroner dan perifer sehingga menurunkan denyut jantung dan tekanan darah.⁽³²⁾ Contoh obat *β-Blockers* non-selektif yang berikatan dengan reseptor beta-1 dan beta-2 adalah propranolol, carvedilol,

sotalol dan labetalol, sedangkan contoh dari obat β -Blockers selektif pada reseptor beta-1 yaitu atenolol, bisoprolol, metoprolol dan esmolol.⁽³³⁾

e. *Aldosterone antagonist*

Aldosteron merupakan hormon mineralokortikoid yang dapat mempengaruhi tekanan darah dengan mengatur gradien natrium di nefron. Fungsi utama aldosteron adalah bertindak pada tubulus distal akhir dan saluran pengumpul nefron di ginjal, mendukung reabsorpsi natrium dan air serta mengekskresikan kalium.⁽³⁴⁾ *Aldosterone antagonist* merupakan obat yang biasanya digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung.⁽³⁵⁾ Aldosteron antagonis bekerja dengan memblokir efek dari aldosteron, sehingga tidak terjadi reabsorpsi natrium dan retensi air serta terjadi peningkatan pada retensi kalium. Efek ini dapat menurunkan tekanan darah serta mengurangi cairan di sekitar jantung.⁽³⁶⁾ Contoh obat dari aldosteron antagonis adalah spironolakton, eplerenon dan kanrenon.⁽³⁵⁾

f. Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi biasanya dimulai jika tidak mencapai target tekanan darah atau tekanan darah awal lebih besar dari 160/100 mmHg. Kombinasi terapi ACEI/ARB dengan CCB dapat memberikan perlindungan reno lebih baik dan mengurangi edema pergelangan kaki. Pasien dengan kelebihan volume atau obesitas baik diberikan kombinasi ACEI/ARB dan diuretik. Pasien yang tidak terkontrol pada kedua kasus diatas mungkin lebih memberikan manfaat jika penggunaan tiga kombinasi ACEI/ARB dan CCB serta diuretik.⁽¹¹⁾

Berikut adalah profil obat antihipertensi amlodipin dan kandesartan :

1. Amlodipin

Amlodipin merupakan salah satu obat golongan *calcium channel blockers* (CCB). Amlodipin bekerja dengan memblokir saluran kalsium , sehingga menghambat masuknya ion kalsium (Ca^{2+}). Penurunan kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraktilitas otot polos pembuluh darah, peningkatan relaksasi otot polos dan vasodilatasi sehingga menyebabkan turunnya tekanan darah. Amlodipin diberikan secara oral dan tersedia dalam bentuk tablet 2,5 mg; 5 mg dan 10 mg. Dibandingkan dengan nifedipine dan obat lain di kelas *dihydropyridine*, amlodipin memiliki waktu paruh terpanjang pada 30 sampai 50 jam. Manfaat dari waktu paruh yang begitu lama adalah kemampuan untuk mendapatkan dosis sekali sehari.⁽³⁷⁾

2. Kandesartan

Kandesartan merupakan salah satu obat golongan *angiotensin receptors blockers* (ARB). Obat ini tersedia dalam bentuk *prodrug*, kandesartan silesetil, yang mengalami hidrolisis di saluran pencernaan selama penyerapan ke bentuk aktifnya. Kandesartan bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II tipe II. Penghambatan tersebut menghalangi efek angiotensin II sehingga menyebabkan penurunan tekanan darah dan retensi cairan. Kandesartan hanya memblokir pengikatan angiotensin II ke reseptor target, sehingga aksinya tidak bergantung ke arah biosintesis angiotensin II. Kandesartan diberikan secara oral dan tersedia dalam bentuk tablet 4 mg; 8 mg; 16 mg dan 32 mg.⁽³⁸⁾

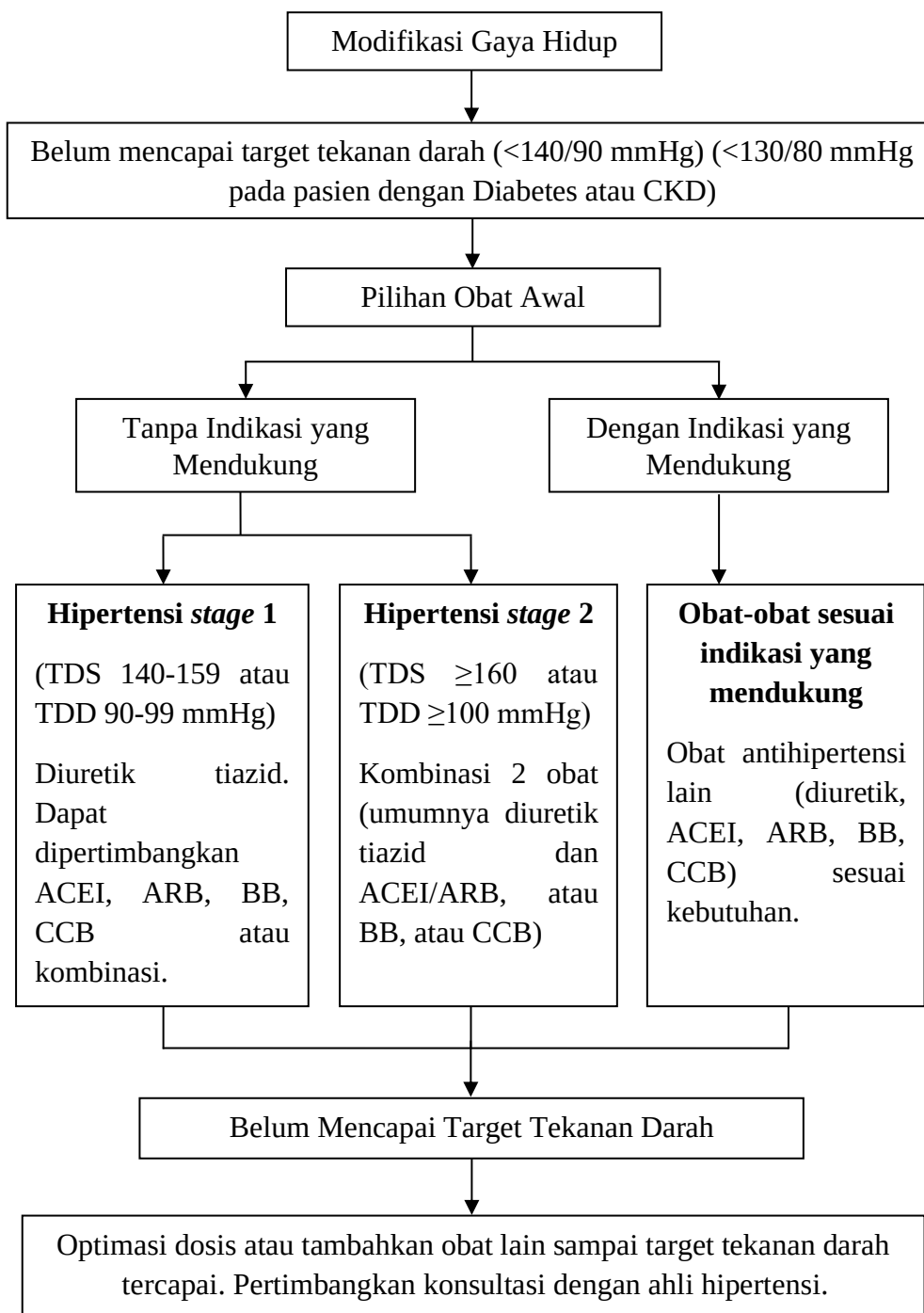
3. Kombinasi Amlodipin-Kandesartan

Monoterapi dengan satu golongan obat biasanya tidak cukup adekuat untuk pasien dengan kondisi risiko tinggi. Sebagian besar pasien hipertensi berisiko tinggi membutuhkan dua atau lebih obat dengan mekanisme aksi yang berbeda. Kombinasi dari kedua amlodipin dan kandesartan memiliki mekanisme aksi yang sangat berbeda, sehingga efektif untuk pasien hipertensi. Pasien yang memiliki tekanan darah tidak terkontrol dengan amlodipin dosis rendah, lebih baik diberikan kombinasi bersama kandesartan daripada meningkatkan dosis amlodipin.⁽³⁹⁾

Amlodipin secara efektif meningkatkan ketersediaan nitrit oksida sehingga terjadi vasodilatasi. Vasodilatasi dari amlodipin merangsang mekanisme kontra regulasi seperti aktivasi simpatik dan aktivasi RAAS, sehingga mengurangi tekanan darah. Kandesartan bekerja dengan menghalangi efek vasokonstriksi dari angiotensin II pada angiotensin tipe-1, sehingga melengkapi penggunaan amlodipin untuk penurunan tekanan darah yang efektif.⁽⁴⁰⁾ Terapi kombinasi ARB dan CCB lebih unggul dari kombinasi lain dalam penurunan kejadian kardiovaskular dan efek samping, sementara itu memiliki efek serupa dalam menurunkan tekanan darah dan mempertahankan fungsi ginjal.⁽⁴¹⁾

II.2.3.3 Algoritma Hipertensi

Berikut adalah algoritma penatalaksanaan hipertensi berdasarkan JNC 7⁽¹⁰⁾:



Gambar 1. Algoritma Penatalaksanaan Hipertensi⁽¹⁰⁾

Hipertensi memiliki hubungan dengan kondisi di mana terdapat indikasi yang kuat untuk penggunaan pengobatan tertentu. Pengobatan tertentu ini berdasarkan pemilihan obat untuk pasien hipertensi dengan indikasi penyakit penyerta.⁽¹⁰⁾

Tabel 4. Pedoman untuk Pasien Hipertensi dengan Indikasi Khusus⁽¹⁰⁾

Penyakit Penyerta	Rekomendasi Obat					
	Diuretik	BB	ACEI	ARB	CCB	Aldo ANT
Gagal Jantung	•	•	•	•		•
Infark Pascamiokard		•	•			•
Resiko Tinggi Penyakit Koroner	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Penyakit Ginjal Kronik			•	•		
Pencegahan Stroke Berulang	•	•				

II.2 Farmakoekonomi

II.2.1 Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi diartikan sebagai deskripsi dan analisis biaya pengobatan terapi pada sistem perawatan kesehatan dan masyarakat. Penelitian farmakoekonomi meliputi identifikasi, pengukuran, perbandingan biaya, penentuan pilihan pengobatan yang dapat memberikan luaran klinis paling baik dan lain sebagainya. Data dari analisis farmakoekonomi ini menjadi alat yang berguna untuk membuat beberapa keputusan klinik. Keputusan yang dapat dibuat seperti pembuatan formularium yang efektif, pengobatan pasien secara individual, memutuskan kebijakan pengobatan dan pengalokasian dana.⁽¹⁵⁾

II.2.2 Metode Farmakoekonomi

Pada kajian farmakoekonomi terdapat beberapa metode analisis. Metode ini tidak hanya mempertimbangkan dari segi efektivitas, kualitas obat dan keamanannya tetapi juga dari segi aspek ekonominya.⁽⁴²⁾

Tabel 5. Metode Analisis dalam Kajian Farmakoekonomi⁽⁴²⁾

Metode Analisis	Karakteristik Analisis
Analisis Minimalisasi Biaya (AMiB)	Efek dua intervensi sama (atau setara), valuasi/biaya dalam rupiah.
Analisis Efektivitas Biaya (AEB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan diukur dalam unit alamiah/indikator kesehatan, valuasi/biaya dalam rupiah.
Analisis Utilitas Biaya (AUB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dalam <i>quality-adjusted life years</i> (QALY), valuasi/biaya dalam rupiah.
Analisis Manfaat Biaya (AMB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dinyatakan dalam rupiah, valuasi/biaya dalam rupiah.

II.2.3 Biaya Perawatan Kesehatan

Biaya didefinisikan sebagai nilai peluang yang hilang akibat penggunaan sumber daya dari suatu kegiatan. Biaya ini tidak selalu melibatkan pertukaran uang. Pada biaya perawatan kesehatan, biaya lebih dari sekedar biaya obat ditambah dengan biaya langsung lain. Secara umum, biaya terkait perawatan kesehatan adalah sebagai berikut :

a. Biaya langsung

Biaya langsung adalah biaya yang terkait langsung pada perawatan kesehatan. Biaya langsung meliputi biaya obat, biaya konsultasi dokter, biaya pemeriksaan, biaya uji laboratorium/alat/penunjang, biaya tindakan

medis dan lainnya. Selain biaya medis, terdapat pula biaya non-medis seperti biaya ambulan dan biaya administrasi.⁽⁴³⁾

b. Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung adalah biaya yang dikeluarkan untuk aktivitas yang tidak berhubungan langsung dengan pengobatan. Biaya ini termasuk biaya transportasi, biaya hilangnya produktivitas dan biaya pendamping.⁽⁴⁴⁾

c. Biaya nirwujud

Biaya nirwujud adalah biaya yang sulit diukur dalam unit moneter. Namun, biaya ini sering terlihat dalam pengukuran kualitas hidup seperti rasa sakit dan cemas yang pasien atau keluarga pasien derita.⁽⁴²⁾

d. Biaya terhindarkan

Biaya terhindarkan adalah biaya pengeluaran yang berpotensi dihindarkan karena penggunaan suatu intervensi kesehatan.⁽⁴²⁾

II.2.4 Analisis Efektivitas Biaya

Analisis ini cukup sederhana dan banyak digunakan dalam kajian farmakoekonomi. Analisis efektivitas biaya digunakan untuk membandingkan dua atau lebih program kesehatan yang memberikan luaran klinis yang sama. Analisis ini dilakukan jika luaran dari intervensi tidak sama atau mempunyai luaran klinis yang berbeda. Oleh karena itu, metode ini dapat digunakan untuk memilih pengobatan atau intervensi kesehatan dengan luaran klinis terbaik dengan penggunaan biaya yang lebih efektif.^(15,42)

Metode AEB memerlukan perhitungan yang digambarkan dalam bentuk rasio, baik dalam bentuk ACER ataupun ICER.⁽¹⁵⁾ Tabel efektivitas biaya juga

dapat digunakan untuk menggambarkan efektivitas biaya dari suatu intervensi, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 5 dibawah ini.⁽⁴³⁾

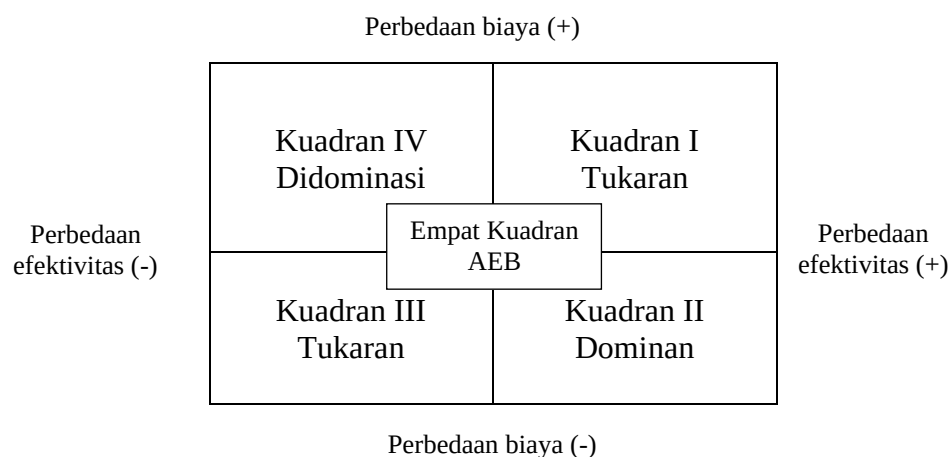
Tabel 6. Kelompok Alternatif Berdasarkan Efektivitas Biaya⁽⁴³⁾

Efektivitas Biaya	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas Lebih Rendah	A (Perlu perhitungan ICER)	B	C (Didominasi)
Efektivitas Sama	D	E	F
Efektivitas Lebih Tinggi	G	H	I (Perlu perhitungan ICER)

Kolom G, D dan H menunjukkan pengobatan yang memiliki biaya efektif, pengobatan ini pasti terpilih dan tidak perlu dilakukan AEB. Pada kolom C, B dan F adalah pengobatan yang tidak memiliki biaya yang efektif. Sehingga tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternatif pengobatan dan tidak perlu diperhitungkan dalam AEB. Pada Kolom E (efektivitas dan biaya sama), masih memungkinkan untuk dipilih tetapi terdapat faktor lain yang dipertimbangkan selain biaya, seperti ketersediaan, kebijakan, aksesibilitas dan lain-lain. Terdapat pengobatan lebih tinggi dan efektif (Kolom I) dan pengobatan lebih rendah dan kurang efektif (Kolom A). Pada kolom tersebut perlu dilakukan perhitungan ICER untuk menentukan biaya tambahan per unit efek terapeutik.⁽⁴²⁾

Alat bantu lainnya dalam AEB adalah diagram efektivitas biaya. Kuadran I menunjukkan intervensi kesehatan dengan efektivitas tinggi tetapi memerlukan biaya yang lebih tinggi (Tukaran). Pemilihan kuadran I memerlukan pertimbangan biaya yang dimiliki dan dipilih jika sumber daya tersebut mencukupi. Kuadran III menunjukkan efektivitas lebih rendah dengan biaya yang lebih rendah (Tukaran).

Pemilihan kuadran III memerlukan pertimbangan sumber daya yaitu ketika dana yang tersedia terbatas. Kuadran II termasuk kategori dominan yang menjadi pilihan utama. Kuadran ini memiliki efektivitas lebih tinggi dengan biaya lebih rendah dibanding intervensi standar. Sebaliknya, pada intervensi kesehatan yang memiliki efektivitas lebih rendah dengan biaya lebih tinggi dibanding intervensi standar, sebaiknya tidak layak untuk dipilih (Kuadran IV).⁽⁴²⁾



Gambar 2. Diagram Efektivitas Biaya⁽⁴²⁾

II.2.4.1 *Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)*

Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) merupakan suatu perhitungan rasio yang menggambarkan total biaya suatu intervensi atau program dibagi dengan luaran klinis. ACER dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut⁽¹⁵⁾:

$$ACER = \frac{\text{Biaya Pengobatan (Rp)}}{\text{Luaran klinis (\%)}}$$

Nilai ACER yang semakin rendah menunjukkan penggunaan biaya semakin efektif. Hal ini dikarenakan, dengan biaya yang rendah dapat memberikan luaran klinis yang tinggi.⁽¹⁵⁾

II.2.4.2 Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) merupakan suatu perhitungan rasio yang digunakan untuk menetapkan biaya tambahan dan penambahan efektivitas suatu terapi dibandingkan dengan terapi yang terbaik. ICER dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut⁽¹⁵⁾ :

$$ICER = \frac{\text{Biaya Pengobatan A} - \text{Biaya Pengobatan B (Rp)}}{\text{Efektivitas Pengobatan A (\%)} - \text{Efektivitas Pengobatan B (\%)}}$$

II.2.4.3 Analisis Sensitivitas

Analisis sensitivitas digunakan untuk menganalisis dampak ketidakpastian. Terdapat berbagai macam metode analisis sensitivitas yaitu analisis sensitivitas satu arah, analisis sensitivitas dua arah atau lebih, analisis ambang batas dan lain-lain. Metode yang paling sederhana adalah analisis sensitivitas satu arah yang dilakukan dengan mengubah nilai suatu variabel dalam kisaran yang memungkinkan dengan menjaga nilai variabel lainnya konstan.⁽⁴²⁾

II.3 Landasan Teori

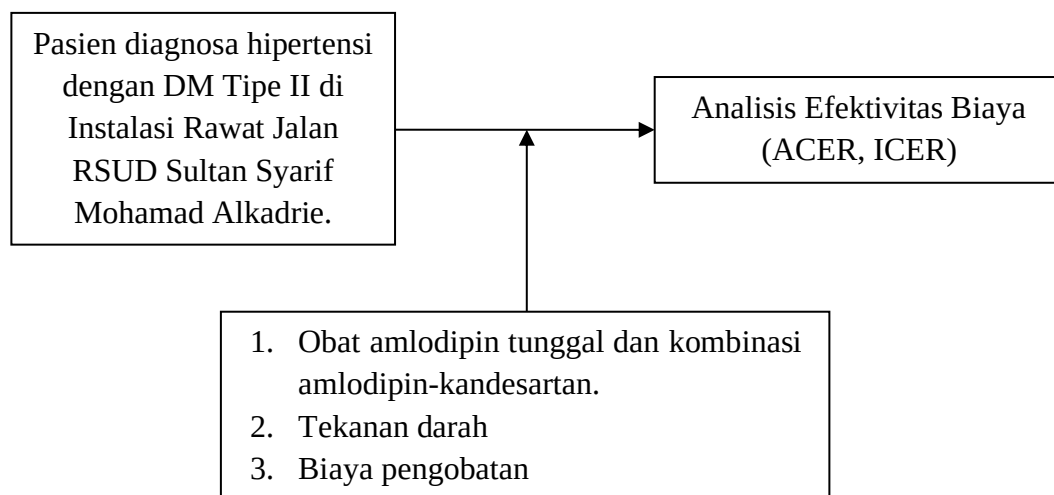
Penelitian yang dilakukan Amal dkk⁽⁴⁵⁾ menunjukkan bahwa penyakit terbanyak yang terjadi bersamaan dengan hipertensi adalah DM tipe II dengan persentase sebesar 64,70%. Penelitian Khairiyah dkk⁽⁴⁶⁾ mengenai penggunaan antihipertensi bahwa antihipertensi yang paling banyak diresepkan pada pasien hipertensi rawat jalan tanpa penyakit penyerta di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie adalah amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin-kandesartan. Pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 60 pasien, dari sejumlah pasien tersebut terdapat 50% yang mendapatkan peresepan amlodipin tunggal dan 58,06%

mendapatkan peresepan kombinasi amlodipin-kandesartan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bulan dkk⁽¹²⁾, penggunaan antihipertensi amlodipin memiliki efektivitas yang lebih besar (86,7%) dibandingkan kaptopril (60%). Penurunan rata-rata tekanan darah pada pasien yang menggunakan amlodipin adalah 35,53/10,20 mmHg lebih tinggi dari kaptopril yaitu 31,10/9 mmHg. Amlodipin juga memiliki biaya yang lebih efektif dengan nilai ACER sebesar Rp12.023,00 dibandingkan dengan kaptopril yaitu sebesar Rp.12.164,00. Efektivitas dari amlodipin tinggi tetapi biaya dari obat ini juga tinggi sehingga perlu untuk menghitung nilai ICER-nya. Nilai ICER yang didapatkan sebesar Rp11.704,60 yang berarti diperlukan biaya tambahan sebesar Rp11.704,60 untuk meningkatkan 1% efektivitas amlodipin.

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Stiadi dkk⁽⁹⁾, yaitu dalam menganalisis efektivitas terapi kombinasi antihipertensi pada pasien hipertensi dengan komplikasi DM tipe II. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kombinasi amlodipin-kandesartan memiliki efektivitas terapi yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi amlodipin-ramipril. Efektivitas kombinasi amlodipin-kandesartan memiliki persentase sebesar 48,9% dibandingkan dengan kombinasi amlodipin-ramipril sebesar 45,2%. Kombinasi amlodipin-kandesartan juga memiliki biaya yang lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi amlodipin-ramipril dengan nilai ACER berturut-turut sebesar Rp1.604.736,2 dan Rp1.811.278,8. Sedangkan perhitungan nilai ICER tidak dapat dilakukan dikarenakan kedua kelompok obat ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

II.4 Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan landasan teori diatas, maka kerangka konsep dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian

II.5 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan sebelumnya, hipotesis dari penelitian ini yaitu :

1. Amlodipin tunggal memiliki biaya yang lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi amlodipin-kandesartan pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe II rawat jalan di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak.
2. Nilai ACER dari amlodipin tunggal dan kombinasi amlodipin-kandesartan berturut-turut kurang lebih sebesar Rp12.023,00 dan Rp1.604.736,2, serta nilai ICER kurang lebih sebesar Rp11.704,60 pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe II rawat jalan di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak.