

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hasil Penelitian Terdahulu**

Penelitian yang dilakukan oleh Raden M.Febriyanti dkk (2014) dengan judul “Analisis Farmakoekonomi Saintifikasi Jamu Antihipertensi, Antihiperqlikemia, Antihiperkolesterolemia, dan Antihiperurisemia”. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui terapi manakah diantara jamu saintifik dan obat generik yang memiliki *cost effectiveness* terendah. Berdasarkan hasil penelitian pada 9 orang sampel yang menggunakan jamu saintifik antihipertensi, didapatkan hasil bahwa jamu saintifik antihipertensi dapat menurunkan tekanan darah dengan rata-rata 12,6%, sedangkan terapi yang menggunakan kaptopril 25 mg tekanan darah rata-rata meningkat sebesar 0,70%, terap dengan amlodipin tekanan darah rata-rata meningkat sebesar 7,41%, dan terapi kombinasi jamu saintifik antihipertensi dengan amlodipin tekanan darah rata-rata menurun sebesar 0,75%. Hasil dari *paired sample t test* menunjukkan penurunan tekanan darah pada keempat terapi tidak signifikan. Walaupun belum bermakna secara statistik, terapi jamu saintifik antihipertensi mampu menurunkan tekanan darah paling besar. Biaya yang dikeluarkan untuk jamu saintifik antihipertensi sebesar Rp. 1.290/hari, kaptopril 25 mg Rp. 176/hari, amlodipin 5 mg Rp. 240/hari.

Penelitian yang dilakukan oleh Nisa (2014) dengan judul “*Cost Effectiveness Analysis* Penggunaan Kombinasi Antihipertensi Oral Pada Pasien Hipertensi Stage 2 Rawat Inap RSUD Prof. DR. Margono Soekardjo Purwokerto”. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi antihipertensi oral golongan ACEI-CCB dan ACEI-Diuretik yang paling banyak digunakan dan membandingkannya dengan *cost*

*effectiveness* antara dua terapi kombinasi tersebut. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, kombinasi kaptopril-amlodipin berhasil menurunkan tekanan darah 28 pasien dari total 67 pasien. Kombinasi kaptopril-HCT dapat menurunkan tekanan darah 17 pasien dari total 22 pasien. Total biaya yang dikeluarkan untuk kombinasi kaptopril-amlodipin sebesar Rp. 749.193,25 dan untuk kombinasi kaptopril-HCT total biaya yang dikeluarkan sebesar Rp. 667.544,8. Nilai *ICER* didapat bahwa kombinasi kaptopril-amlodipin lebih *cost effective* karena dapat menurunkan biaya sebesar Rp. 35.958,488.

## B. Landasan Teori

### 1. Hipertensi

Hipertensi atau peningkatan tekanan darah merupakan kondisi dimana seseorang memiliki tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg, pada pemeriksaan berulang. Tekanan darah sistolik menjadi dasar pengukuran utama dalam penentuan diagnosis hipertensi (JNC VII, 2003).

Klasifikasi tekanan darah oleh JNC VIII untuk pasien dewasa mencakup 4 kategori sebagai berikut :

Table 2.1 Klasifikasi hipertensi menurut *Joint National Committee VIII* (JNC) 8

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

Sumber : JNC VIII, 2014

Berdasarkan etiologi penyebabnya hipertensi dapat digolongkan menjadi dua yaitu hipertensi primer atau sering disebut hipertensi esensial dan hipertensi sekunder atau hipertensi non esensial (Benowitz, 2001).

Hipertensi primer tidak diketahui penyebabnya dan terjadi pada 90% kasus penderita hipertensi (Benowitz, 2001). Namun, penyebabnya dapat dikaitkan dengan faktor genetik dan faktor

lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stres, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stres emosi, obesitas dan lain-lain (Gunawan, 2007).

Hipertensi sekunder terjadi pada sekitar 5-10% penderita hipertensi. Penyebab spesifiknya diketahui, dan dikaitkan terhadap beberapa penyakit diantaranya glomerulonefritis, aterosklerosis, aldosteronisme primer, koarktasio aorta, obesitas, stress berat, kehamilan, dan penggunaan obat kortikosteroid (Susalit *et al*, 2001).

Mekanisme yang mengontrol konstiksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medulla di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medulla spinalis ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui system saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepineprin mengakibatkan konstiksi pembuluh darah. Individu dengan hipertensi sangat sensitif terhadap norepinefrin, meskipun tidak diketahui dengan jelas mengapa hal tersebut bisa terjadi. Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis merangsang pembuluh darah sebagai respon rangsang emosi, kelenjar adrenal juga terangsang, mengakibatkan tambahan aktivitas vasokonstriksi. Medulla adrenal mensekresi epinefrin, yang menyebabkan vasokonstriksi. Korteks adrenal mensekresi kortisol dan steroid lainnya, yang dapat memperkuat respon vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi yang mengakibatkan penurunan aliran ke ginjal, menyebabkan pelepasan renin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya

merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan volume intra vaskuler. Semua faktor ini cenderung mencetuskan keadaan hipertensi (Gunawan, 2007).

Hipertensi tidak memberikan gejala khas, setelah beberapa tahun pasien baru merasakan nyeri kepala pagi hari sebelum bangun tidur, nyeri ini biasanya hilang setelah bangun (Tjay dan Rahardja, 2001). Survei hipertensi di Indonesia, keluhan yang dirasakan pasien hipertensi seperti pusing, cepat marah, telinga berdenging, sukar tidur, sesak nafas, rasa berat di tengkuk, mudah lelah, sakit kepala, dan mata berkunang-kunang. Gejala lain yang disebabkan oleh komplikasi hipertensi seperti gangguan penglihatan, gangguan neurologi, gagal jantung, dan gangguan fungsi ginjal (Susalit *et al*, 2001).

Diagnosis hipertensi didasarkan pada peningkatan tekanan darah yang terjadi pada pengukuran berulang. Diagnosis hipertensi bergantung pada pengukuran tekanan darah dan bukan pada gejala yang dilaporkan oleh pasien (Benowitz, 2001). Diagnosis hipertensi tidak boleh ditegakkan berdasarkan sekali pengukuran, kecuali bila TDS  $\geq$  210 mmHg dan atau TDD  $\geq$  120 mmHg. Pengukuran pertama harus dikonfirmasi sedikitnya pada 2 kunjungan lagi dalam waktu 1 sampai beberapa minggu. Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dari pengukuran berulang tersebut diperoleh nilai rata-rata TDS  $\geq$  140 mmHg dan atau TDD  $\geq$  90 mmHg (Gunawan, 2007). Pemeriksaan yang lebih teliti perlu dilakukan pada organ target untuk menilai komplikasi hipertensi, dan pemeriksaan funduskopi dapat membantu menegakkan diagnosis adanya komplikasi yang disebabkan oleh hipertensi. Pemeriksaan ureum, kreatinin, kalium, kalsium, urinalisis, asam urat, dan glukosa darah perlu dilakukan pada pasien hipertensi (Susalit *et al.*, 2001).

Terapi atihipertensi pada umumnya tidak langsung ditujukan pada penyebab khusus, namun bergantung pada pengaruhnya terhadap mekanisme fisiologis normal yang meregulasi tekanan darah

(Katzung, 2001). Tujuan terapi antihipertensi adalah untuk menurunkan tekanan darah, keuntungan dari penurunan tekanan darah ini dapat mencegah penyakit dan kematian pada masa yang akan datang. Penanganan hipertensi dapat dilakukan secara farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologis dapat dilakukan dengan merubah pola hidup menjadi lebih sehat. Terapi farmakologis diutamakan dilakukan untuk menurunkan tekanan darah dan mencegah komplikasi. Antihipertensi yang dapat digunakan terdiri dari 5 golongan obat yaitu : Diuretik, ACEI,  $\beta$ -bloker, antagonis kalsium,  $\alpha$ -bloker (Gunawan, 2007).

a. ACEI (Antagonis Converting Enzyme-Inhibitors).

ACEI sebagai antihipertensi memiliki mekanisme menghambat pembentukan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Vasodilatasi secara langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi natrium dan air serta retensi kalium. ACEI efektif sebagai antihipertensi pada sekitar 70% penderita. ACEI efektif untuk hipertensi yang ringan, sedang, maupun berat. Efek samping utama yang ditimbulkan antara lain batuk kering, gangguan pengecap, gagal ginjal akut, proteinuria, hiperkalemia, dan hipotensi (Gunawan, 2007).

b. Diuretik

Diuretik adalah zat-zat yang dapat memperbanyak pengeluaran kemih (diuresis) melalui kerja langsung terhadap ginjal (Tjay dan Raharja, 2001). Mekanisme antihipertensi diuretik yaitu meningkatkan ekskresi natrium, kalium, dan air sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstrasel sehingga terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Diuretic tiazid dapat digunakan sebagai obat tunggal pada hipertensi ringan sampai sedang, atau dalam kombinasi dengan antihipertensi lainnya bila tekanan darah tidak berhasil diturunkan. Tiazid jarang

menyebabkan hipotensi ortostatik dan ditoleransi dengan baik, harganya murah, dapat diberikan satu kali sehari, dan efek antihipertensi nya bertahan pada pemakaian jangka panjang. Diuretik kuat misalnya furosemide merupakan antihipertensi yang bekerja di ansa Henle asenden bagian epitel tebal dengan cara menghambat kotransport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  dan menghambat resorpsi air dan elektrolit. Mula kerjanya lebih cepat daripada golongan tiazid, oleh karena itu diuretik kuat jarang digunakan sebagai antihipertensi kecuali pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau gagal jantung. Diuretik hemat kalium (contoh: spironolakton) merupakan diuretik lemah, penggunaannya terutama dalam kombinasi diuretik lain untuk mencegah atau mengurangi hipokalemia dan diuretik lain. Dapat menyebabkan hiperkalemia pada penderita gangguan fungsi ginjal dan bila dikombinasikan dengan ACEI, ARB,  $\beta$  bloker, AINS atau dengan suplemen kalium. Efek samping berupa ginekomastia, mastodinia, menstruasi tidak teratur (Gunawan, 2007).

c. Beta-bloker

Penurunan tekanan darah oleh  $\beta$ -bloker yang diberikan per oral berlangsung lambat. Efek ini mulai terlihat dalam 24 jam sampai 1 minggu setelah terapi dimulai. Obat ini tidak menimbulkan hipotensi ortostatik dan tidak menimbulkan retensi air dan garam (Gunawan, 2007).

d. Antagonis Kalsium

Antagonis Kalsium contohnya: nifedipin, diltiazem, verapamil. Menghambat masuknya kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium menimbulkan relaksasi arteriol sedangkan vena kurang dipengaruhi. Efek samping yang ditimbulkan adalah hipotensi, takikardi, palpitasi, serangan angina, sakit kepala, pusing, muka merah, bradikardia, konstipasi dan retensi urin (Gunawan, 2007).

e. Alfa-bloker.

$\alpha$ -bloker merupakan satu-satunya antihipertensi yang berefek positif terhadap lipid darah (menurunkan LDL, dan trigliserida, meningkatkan HDL), dan menurunkan resistensi insulin, sehingga cocok untuk pasien hipertensi dengan dislipidemia dan/atau diabetes mellitus. Efek samping antara lain: hipotensi ortostatik, sakit kepala, palpitasi, rasa lelah, udem perifer, hidung tersumbat, mual, dan lain-lain (Gunawan, 2007).

f. Obat antihipertensi lain

Tidak digunakan untuk monoterapi tahap pertama tetapi merupakan AH tambahan. Hal ini disebabkan obat-obat ini menimbulkan toleransi akibat terjadinya retensi cairan dan menimbulkan efek samping yang mengganggu pada kebanyakan penderita. Contoh: hidralazin, metildopa, reserpin (Gunawan, 2007).

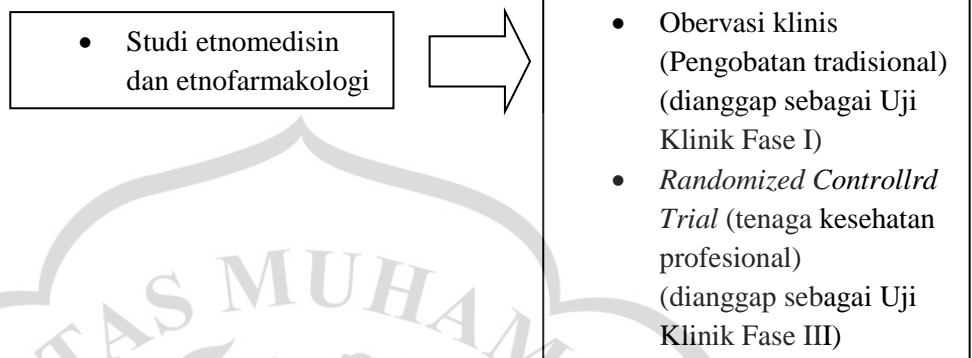
2. Sainifikasi Jamu

Sainifikasi jamu merupakan program pemerintah dalam mengembangkan Kesehatan Tradisional Indonesia (Kestraindo) yang diatur dalam Permenkes 003/2010. Tujuan utama diluncurkannya program sainifikasi jamu adalah untuk menjamin tersedianya jamu yang aman, berkhasiat dan bermutu yang teruji secara ilmiah (Aditama, 2014) serta memberikan landasan ilmiah (*evidence based*) penggunaan jamu secara empiris melalui penelitian berbasis pelayanan kesehatan.

Jamu atau obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (*galenik*), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun menurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat. Menurut Siswanto (2017) jamu untuk dapat menjadi jamu saintifik harus melalui beberapa tahapan. Terdapat perbedaan tahapan antara pengembangan dan penelitian obat modern dengan jamu, sehingga Komisi Sainifikasi Jamu Nasional mengusulkan pembuktian terbalik (*efficacy*

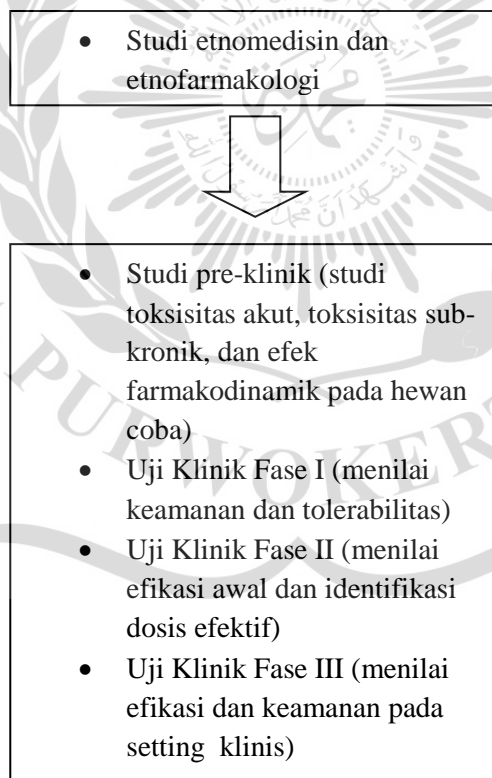
*driven research*, atau *reverse pharmacology*) untuk pembuktian manfaat dan keamanan jamu. Dalam pelaksanaannya saintifikasi jamu mengusulkan tahapan pembuktian manfaat dan keamanan jamu untuk formula jamu turun menurun dan formula jamu baru sebagai berikut :

- Tahapan formula jamu turun menurun



**Gambar 2.1 Tahapan metodologi penelitian Saintifikasi Jamu turun menurun (Siswanto, 2017)**

- Tahapan formula jamu baru



**Gambar 2.2 Tahapan metodologi penelitian Saintifikasi Jamu baru (Siswanto, 2017)**

Hingga saat ini sudah beredar beberapa jamu saintifik yang sudah lolos tahapan manfaat dan keamanan diantaranya :

**Tabel 2.2 Daftar jamu saintifik yang sudah beredar (Raden, 2014)**

No	Khasiat	Formula
1	Antihipertensi	- Seledri - Kumis kucing - Pegagan - Meniran - Temulawak - Kunyit
2	Antihiperglikemia	- Sambiloto - Brotowali - Meniran - Temulawak - Kunyit
4	Hiperurisemia	- Daun kepel - Kayu secang - Tempuyung - Meniran - Temulawak - Kunyit
5	Antihiperkolesterol	- Daun jati belanda - Kemuning - Meniran - Temulawak - Kunyit

Sumber : Raden, 2014

### 3. CEA (*Cost Effectiveness Analysis*)

Menurut Drummond (1997) *Cost Effectiveness Analysis* adalah analisis yang digunakan dalam kajian farmakoekonomi yang bertujuan membandingkan program atau pengobatan alternatif dengan keselamatan yang berbeda dengan kemanjuran profit. Karakteristik penting dalam CEA:

- a. Mempunyai suatu tujuan yang sama.

- b. Setiap alternatif harus dapat dibandingkan.
- c. Biaya dan efek hasil dari setiap alternatif harus dapat diukur (Gani dan Nanjin, 1996).

Beberapa kendala yang dihadapi dalam pengaplikasian CEA:

- a. Ketersediaan sistem informasi yang kurang mendukung bagi ketersediaan data-data untuk evaluasi dari sudut pandang biaya dan efektifitas program.
- b. Variasi instrumen yang dipakai masih terdapat perbedaan pendapat tentang aspek-aspek yang diukur didalamnya sehingga melahirkan instrument yang berbeda.
- c. Penggunaan analisis statistic dalam publikasi tentang evaluasi ekonomi kesehatan pada umumnya dipandang belum mempunyai kualitas yang memadai.
- d. Penerimaan pembuatan kebijakan berjalan berliku dan panjang (Probandaro, 2007).

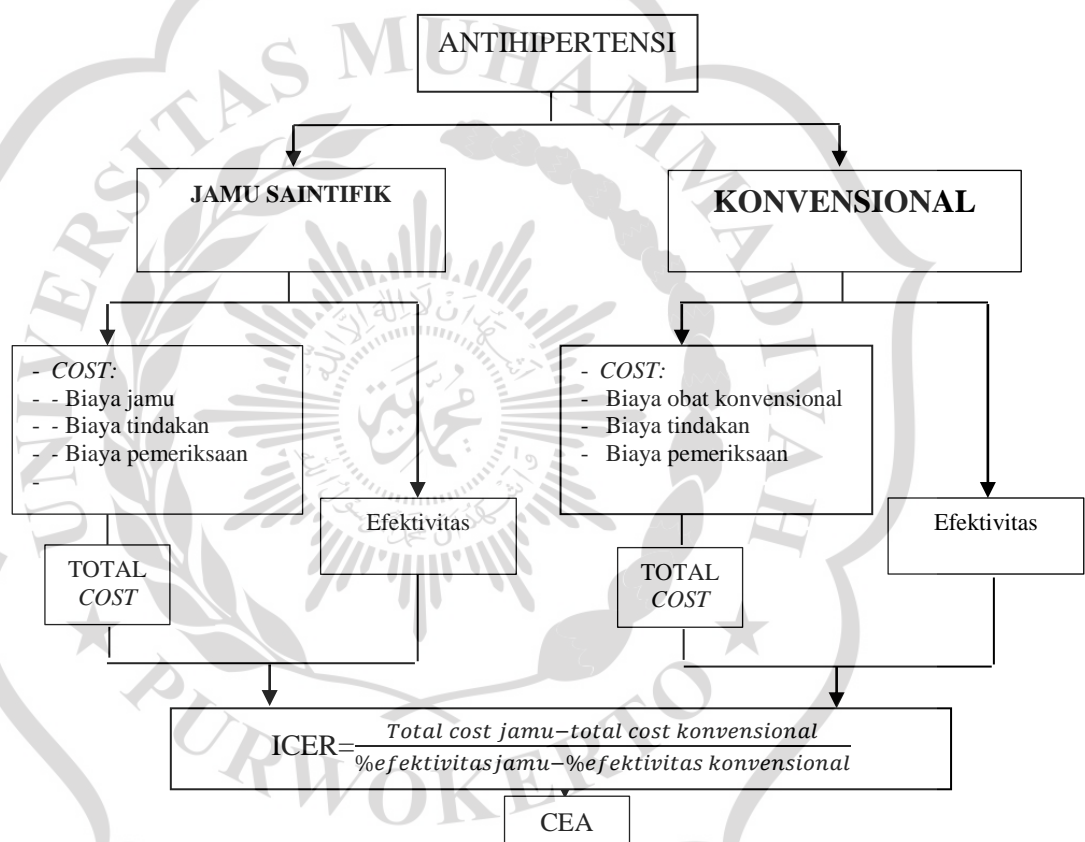
Hasil *cost effectiveness analysis* dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai *average cost effectiveness ratio* (ACER) atau sebagai *incremental cost effectiveness rasio* (ICER) yang menunjukkan biaya tambahan yang membebankan pengobatan alternatif dan pengobatan lain dibandingkan dengan efek tambahan, manfaat, atau memberikan hasil. Namun CEA hanya dapat menilai obat dalam skala mikro dan membandingkan alternatif pengobatan dengan hasil terapi yang sama (Dipiro, *et al*, 2008).

### C. Kerangka Konsep

*Cost effectiveness analysis* digunakan untuk menilai program mana yang lebih *cost effective*. Penelitian ini akan menghitung biaya pengobatan pasien hipertensi yang mendapatkan terapi jamu saintifik antihipertensi dan biaya pengobatan pasien hipertensi yang menggunakan konvensional antihipertensi kombinasi. Sehingga dapat diketahui terapi antihipertensiyang lebih efektif dengan membandingkan nilai *incremental cost effectiveness ratio* (ICER) dari kedua pilihan terapi tersebut.

ICER merupakan perbandingan antara selisih total biaya yang harus dikeluarkan baik secara langsung oleh suatu terapi baru dengan terapi standar dibagi dengan persen efektivitas keberhasilan mencapai target tekanan darah dari setiap jenis pengobatan hipertensi. Total biaya pengobatan = (biaya terapi antihipertensi) + (biaya administrasi). Nilai ICER yang didapat kemudian diinterpretasikan kedalam diagram *cost effectiveness plane* (CEP) untuk bisa mengetahui terapi mana yang lebih *cost effective*.

Kerangka konsep dari penelitian ini adalah:



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

#### D. Hipotesis

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Raden M.Febriyanti dkk (2014) dengan judul “Analisis Farmakoekonomi Saintifikasi Jamu Antihipertensi, Antihiperqlikemia, Antihiperkolesterolemia, dan Antihiperurisemia” hasil dari *paired t test* menunjukkan penurunan tekanan darah pada keempat terapi tidak signifikan. Walaupun belum bermakna secara statistik, terapi jamu saintifik antihipertensi mampu menurunkan tekanan darah lebih besar dengan *cost effectiveness* yang lebih baik, sehingga dapat diambil hipotesis:

H<sub>0</sub> : Tidak ada perbedaan *cost effectiveness* terapi jamu saintifik antihipertensi dengan kombinasi antihipertensi konvensional.

H<sub>1</sub> : Terdapat perbedaan *cost effectiveness* terapi jamu saintifik antihipertensi dengan kombinasi antihipertensi konvensional.

Keterangan:

H<sub>0</sub> diterima jika:  $-t(\alpha/2; df(n-1)) \leq t \text{ hitung} \leq +t(\alpha/2; df(n-1))$

H<sub>0</sub> ditolak jika :  $t \text{ hitung} < -t(\alpha/2; df(n-1))$  atau  $t \text{ hitung} > +t(\alpha/2; df(n-1))$