

**EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN KOMBINASI ANTIHIPERTENSI  
ORAL: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

*(Cost Effectiveness Of Combination Antihypertensive Oral:  
Systematic Literature Review)*

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**SELA FAJAR RINI  
4171055**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL  
SURAKARTA  
2021**

**EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN KOMBINASI ANTIHIPERTENSI  
ORAL: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

*(Cost Effectiveness Of Combination Antihypertensive Oral:  
Systematic Literature Review)*

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional di Surakarta**

**Oleh:**

**SELA FAJAR RINI  
4171055**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL  
SURAKARTA  
2021**

## SKRIPSI

### EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN KOMBINASI ANTIHIPERTENSI ORAL: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

### COST EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE ORAL: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Oleh:

**SELA FAJAR RINI**

**4171055**

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional pada tanggal : 8 September 2021



- |   |                 |                     |
|---|-----------------|---------------------|
| 1. apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc. | Ketua Penguji   | 1. <i>Lusia</i>     |
| 2. apt. Yeni Farida, S.Farm., M.Sc.     | Anggota Penguji | 2. <i>Yeni</i>      |
| 3. apt. Retnowati Adiningsih, M.Farm.   | Anggota Penguji | 3. <i>Retnowati</i> |
| 4. apt. Hartono, S.Si., M.Si.           | Anggota Penguji | 4. <i>Hartono</i>   |

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

*“Keberhasilan diperoleh dari usaha dan kerja keras. Tanpa usaha dan kerja keras maka tidak ada hasil yang bisa diperoleh. Dalam hidup ini tidak ada yang tidak mungkin, selagi kita berusaha dan berdoa”*

Skripsi ini saya persembahkan kepada  
Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nya  
Ayah, Ibu dan Adikku tercinta,  
Semua sahabat dan almamaterku tercinta STIKES Nasional

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 18 Agustus 2021

Penulis



## **PRAKATA**

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Efektivitas Biaya Penggunaan Kombinasi Antihipertensi Oral: *Systematic Literature Review*” sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana Farmasi di program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, kemudahan, dan dukungan-dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. apt. Hartono, S.Si., M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional dan selaku pembimbing pendamping yang telah banyak meluangkan waktu dalam memberikan ilmu, selalu memberikan motivasi, saran, nasehat, serta memberikan arahan dan bimbingan dengan ketelitian dari awal hingga akhir proses penyusunan skripsi.
2. apt. Retnowati Adiningsih, M.Farm., selaku pembimbing utama yang telah banyak meluangkan waktu dalam memberikan ilmu, motivasi, pengarahan, nasehat, saran dalam proses penyusunan skripsi.
3. apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc, selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional dan selaku dosen penguji atas saran, masukan dan teladan selama semester satu hingga akhir penyelesaian skripsi.
4. apt. Yeni Farida, S.Farm.,M.Sc, selaku dosen penguji atas saran, masukan, motivasi dan telah banyak memberikan ilmu.
5. apt. Truly Dian Anggraini, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu dalam memberikan ilmu, pengarahan, nasehat,

masukan, saran, serta memberikan arahan dan bimbingan dengan ketelitian dari awal hingga akhir proses penyusunan skripsi.

6. Kedua orang tuaku tercinta, Ayah Jimo dan Ibu Yatmiyati Amd.Kep, terimakasih atas doa yang luar biasa, kasih sayang, kebijaksanaan, serta motivasi yang tak terhingga dan selalu menemani penulis selama penggerjaan skripsi ini.
7. Adikku, Asep terimakasih atas doa, perhatian, motivasi serta dukungan dalam bentuk apapun kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Michael Eko Sabatini Pardede terimakasih atas doa dan selalu ada untuk memberikan motivasi serta dukungan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Sahabat-sahabatku, Retno, Siti, Mega, Yola, Ninda, Maryani, Rachel yang telah saling memberikan motivasi dalam proses penyelesaian skripsi ini.
10. Sahabatku, Widya yang telah saling memberikan motivasi, semangat, serta dukungan kepada penulis.
11. Kakak tingkatku, Nita Dwi Jayanti S.Farm dan Garnes Kartika Sari S.Farm yang telah berbagi ilmu kepada penulis dan selalu memberikan motivasi serta dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang telah memberikan semangat dalam proses penyelesaian skripsi.
13. Bapak dan Ibu Dosen Pengajar serta Staf dan Karyawan program studi S1 Farmasi STIKES Nasional.

14. Pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan, baik moral maupun material.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan maupun dunia medis. Penulis mengharapkan kritik, saran dan masukan yang membangun dari semua pihak agar menjadi lebih baik.

Surakarta, 8 September 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sela Fajar Rini".

(Sela Fajar Rini)

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>PRAKATA.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xii</b>
<b>INTISARI.....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
A. Hipertensi.....	4
B. Pengobatan Hipertensi.....	14
C. Farmakoekonomi.....	25
D. Analisis Biaya.....	29
E. Landasan Teori.....	31
F. Kerangka Penelitian.....	32
<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
A. Desain Penelitian.....	33
B. Instrumen Penelitian.....	33
C. Kriteria Inklusi.....	34

D. Jalannya Penelitian.....	34
E. Definisi Operasional.....	35
F. Analisis Data.....	36
G. Alur Seleksi Penelitian.....	40
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>61</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>62</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>72</b>

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1.Kerangka Penelitian.....	36
Gambar 2. Alur Seleksi Penelitian.....	40

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi menurut JNC 8.....	9
Tabel 2. Penyusunan PICOC.....	37
Tabel 3. Karakteristik pasien.....	42
Tabel 4. Rata-rata biaya pengobatan, efektivitas, nilai ACER dua kombinasi antihipertensi oral tanpa penyakit penyerta.....	46
Tabel 5. Rata-rata biaya pengobatan, efektivitas, nilai ACER dua kombinasi antihipertensi oral dengan penyakit penyerta.....	47
Tabel 6. Rata-rata biaya pengobatan, efektivitas, nilai ACER lebih dari dua kombinasi antihipertensi oral.....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tangkap layar proses telusur jurnal dengan kata kunci “efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral”.....	73
Lampiran 2. Tangkap layar proses telusur jurnal dalam rentang waktu 10 tahun terakhir.....	74
Lampiran 3. Tangkap layar proses telusur jurnal dengan kata kunci “kombinasi antihipertensi”.....	75
Lampiran 4. Tangkap layar proses telusur jurnal dalam rentang waktu 10 tahun terakhir.....	76
Lampiran 5. Tangkap layar proses telusur jurnal dengan kata kunci “efektivitas antihipertensi”.....	77
Lampiran 6. Tangkap layar proses telusur jurnal dalam rentang waktu 10 tahun terakhir.....	78
Lampiran 7. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Nurhikma <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing utama.....	79
Lampiran 8. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Nurhikma <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing pendamping.....	80
Lampiran 9. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Nurhikma <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh mahasiswa.....	81
Lampiran 10. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Wijayanti <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing satu.....	82
Lampiran 11. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Wijayanti <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing dua.....	83
Lampiran 12. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Wijayanti <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh mahasiswa.....	84
Lampiran 13. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Marhenta <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing satu.....	85

Lampiran 14. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Marhenta <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing dua.....	86
Lampiran 15. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Marhenta <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh mahasiswa.....	87
Lampiran 16. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Timur <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing satu.....	88
Lampiran 17. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Timur <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing dua.....	89
Lampiran 18. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Timur <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen mahasiswa.....	90
Lampiran 19. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Rahayu <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing satu.....	91
Lampiran 20. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Rahayu <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh dosen pembimbing dua.....	92
Lampiran 21. Hasil JBI <i>Critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies</i> Rahayu <i>et al.</i> , yang dilakukan oleh mahasiswa.....	93

## DAFTAR SINGKATAN

<i>ACER</i>	: <i>Average Cost Effectiveness Ratio</i>
<i>ADA</i>	: <i>America Diabetes Association</i>
<i>CBA</i>	: <i>Cost-Benefit Analysis</i>
<i>CEA</i>	: <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>
<i>CMA</i>	: <i>Cost-Minimization Analysis</i>
<i>CUA</i>	: <i>Cost-Utility Analysis</i>
<i>ICER</i>	: <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<i>ACEI</i>	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
<i>ARB</i>	: <i>Angiotensi Receptor Blocker</i>
<i>CCB</i>	: <i>Calcium Channel Blocker</i>
<i>BB</i>	: <i>Beta-blocker</i>
mmHg	: Milimeter Raksa
JNC 7	: <i>The Sevent Report of The Joint Nasional</i>
JNC 8	: <i>The Nine Report of The Joint National</i>
KEMENKES	: Kementrian Kesehatan
TB	: Tinggi Badan
BB	: Berat Badan
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TD	: Tekanan Darah
QALY	: <i>Quality Adjusted Life Years</i>
Depkes	: Departemen Kesehatan
RISKESDES	: Riset Kesehatan Dasar
RQ	: <i>Research Question</i>
<i>WHO</i>	: <i>World Health Organization</i>

## INTISARI

Hipertensi merupakan penyakit degenerative memiliki risiko kematian tinggi dan membutuhkan perawatan jangka panjang. Peningkatan biaya penyakit kronik menyebabkan akses dan mutu pelayanan kesehatan semakin mahal, olehnya itu, diperlukan solusi untuk mengurangi masalah pembiayaan kesehatan. Salah satu metode yang dilakukan yaitu analisis efektivitas biaya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi dilihat dari nilai ACER menggunakan *systematic literature review*.

Penelitian dilakukan dengan metode *systematic literature review* tanpa meta analisis dengan mereview artikel ilmiah 10 tahun terakhir dari *Google Scholar*, *Pubmed*, Portal Garuda dan *Science Direct* berupa artikel yang berkaitan dengan analisis efektivitas biaya pengobatan kombinasi antihipertensi oral. Didapatkan 5 artikel ilmiah menunjukkan biaya penggunaan dua kombinasi dan lebih dari dua kombinasi antihipertensi dengan atau tanpa penyerta. Hasil 5 artikel menunjukkan pasien hipertensi dominan berusia lebih dari 41-64 tahun dan banyak diderita oleh perempuan.

Dua kombinasi antihipertensi oral tanpa penyerta paling *cost effective* adalah kombinasi CCB-Diuretik dengan nilai ACER Rp. 306.37 sedangkan pada penggunaan dua kombinasi antihipertensi oral dengan penyerta paling *cost effective* adalah kombinasi ACEI-Diuretik *loop* dengan nilai ACER Rp.623.06, pada  $\geq 2$  kombinasi antihipertensi oral yang paling *cost effective* adalah kombinasi ARB-CCB-Diuretik *loop* dengan nilai ACER Rp.1.241

**Kata kunci:** Antihipertensi, kombinasi antihipertensi, efektivitas biaya, ACER, hipertensi, *systematic literature review*

## **ABSTRACT**

Hypertension is a degenerative disease that has a risk of death and requires long-term care. The increase in the cost of chronic diseases causes access and quality of health services to be more expensive, therefore, a solution is needed to reduce the problem of health financing. One of the methods used is cost-effectiveness analysis. This study aims to determine the cost-effectiveness of using a combination antihypertensive seen from the ACER value using a systematic literature review.

The study was conducted using a systematic literature review method without meta-analysis by reviewing scientific articles from the last 10 years from Google Scholar, Pubmed, Garuda Portal and Science Direct in the form of articles related to the cost-effectiveness analysis of oral antihypertensive combination treatment. There were 5 scientific articles showing the cost of using two combinations and more than two combinations of antihypertensives with or without comorbidities. The results of 5 articles showed that the predominant hypertensive patients were more than 41-64 years old and mostly suffered by women.

The two most cost effective combinations of oral antihypertensive without comorbidities are the CCB-Diuretic combination with an ACER value of Rp. 306.37 while the use of two combinations of oral antihypertensives with comorbidities is the most cost effective combination of ACEI-Loop diuretic with an ACER value of Rp.623.06, in 2 the most cost effective combination of oral antihypertensives is the combination of ARB-CCB-Loop diuretic with an ACER value of Rp.1.241.

**Keywords:** Antihypertensive, combination antihipertension, cost-effectiveness analysis, ACER, hypertension, systematic literature review

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Hipertensi merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia setiap tahun. Setiap tahun hipertensi membunuh sekitar 9,4 juta dari satu miliyar orang di dunia penderita hipertensi. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) (2015), satu diantara lima orang dewasa di dunia mengalami peningkatan tekanan darah prevalensi kejadian hipertensi di seluruh dunia sekitar 972 juta orang atau 26,4% masyarakat dunia mengalami hipertensi. Angka ini kemungkinan akan mengalami peningkatan menjadi 29,2% di tahun 2030.

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Riskesdas (2018), penderita hipertensi di Indonesia di usia  $\geq 18$  tahun dengan jumlah 34.11% jiwa. Jawa Tengah seperti yang dinyatakan oleh Dinas Kesehatan Jawa Tengah (2018), penderita hipertensi yang berusia  $\geq 15$  tahun tercatat sebanyak 1.377.356 jiwa atau 15,14% penderita hipertensi. Data kabupaten maupun kota di Jawa Tengah tertinggi hipertensi terdapat di wilayah Batang dengan jumlah penderita hipertensi 18,86% untuk tertinggi kedua terdapat di wilayah Boyolali dengan jumlah penderita 15,07% dan selanjutnya di Kota Surakarta dengan jumlah 12,25% (Afiani *et al.*, 2020).

Dalam (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) ALLHAT 60% dari penderita dengan tekanan darah

yang dikontrol hingga  $<140/90$  mmHg menerima dua atau lebih kombinasi obat, dan hanya 30% yang dikontrol menggunakan satu obat. Pada pasien hipertensi dengan sasaran tekanan darah yang lebih rendah atau dengan peningkatan tekanan darah yang tinggi, diperlukan tiga atau lebih kombinasi obat antihipertensi (Rofifah G, 2017)

Berdasar *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7), kebanyakan pasien dengan tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg atau diastolik  $\geq 100$  mmHg (hipertensi stage 2), disarankan menggunakan terapi 2 kombinasi obat antihipertensi (Rofifah G., 2017). Dipro (2016) menggunakan kombinasi antihipertensi dengan dosis yang rendah lebih efektif mengurangi timbulnya efek samping dibandingkan dengan menggunakan monoterapi antihipertensi dengan dosis yang tinggi (Rofifah G., 2017).

Penelitian klinik yang dilakukan Roesma (2010), menunjukkan pada sebagian besar pasien hipertensi berhasil mengontrol tekanan darahnya setelah minum dua atau lebih obat hipertensi. Selain itu juga sangat menguntungkan, karena adanya 2 zat aktif yang bisa mengontrol tekanan darah secara optimal dibanding monoterapi. Terapi kombinasi juga sangat efektif menurunkan tekanan darah sistolik pada pasien lanjut usia dan pasien berbagai resiko. Keuntungan utama dari terapi kombinasi adalah biaya terapinya yang lebih rendah. Alasan mengapa pengobatan kombinasi pada hipertensi dianjurkan adalah karena mempunyai efek yang aditif, mempunyai cara kerja yang saling mengisi pada organ target

tertentu, mempunyai efek sinergisme, menurunkan efek samping masing-masing obat, sifat saling mengisi (Ningtyasari, 2011).

Berdasarkan penelitian Udayani di Tabanan pada tahun (2018), ditemukan perbedaan efektivitas tekanan darah pasien hipertensi yang mendapat terapi amlodipin tunggal dengan terapi amlodipin kombinasi dengan lisinopril, dimana terapi amlodipin kombinasi lisinopril jauh lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah daripada terapi amlodipin tunggal (Untari M, 2014). Pada penelitian tentang perbandingan efek terapi kombinasi 2 obat dengan 3 obat antihipertensi pada pasien hemodialisis di RS Akademik UGM, RSUD Sleman, dan RSAU dr. S.Hardjolukito Yogyakarta selama bulan April-Juni 2014, didapatkan hasil yaitu pasien yang mengalami penurunan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi sebanyak 33,33% dan sesudah diberi kombinasi 3 antihipertensi sebanyak 87,5%, sehingga dapat disimpulkan penggunaan 3 obat antihipertensi lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah (Rofifah G, 2017).

Dewasa ini, biaya pelayanan kesehatan semakin meningkat diberbagai negara berkembang khususnya di Indonesia (Musdalipah *et al*, 2018). Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif yang membutuhkan perawatan yang cukup lama dan membutuhkan biaya yang berkelanjutan. Beberapa faktor seperti status sosial ekonomi, kebiasaan sosial, gaya hidup, makanan dan pemeliharaan kesehatan diri yang buruk dapat menyebabkan perkembangan hipertensi (*Joel JJ, et al.*, 2015). Oleh

karena itu, pencegahan dan pengelolaan tekanan darah tinggi adalah tantangan kesehatan masyarakat yang utama (*Szucs .T et al.*, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan Zulfah (2019), menyebutkan biaya kombinasi antihipertensi medik langsung terbesar pada kelompok kombinasi dua obat adalah CCB-ACE-I yaitu Rp.2,877,990.01. Pada kombinasi tiga obat, biaya medik langsung terbesar ditunjukkan pada terapi ARB-CCB-Diuretik dengan total biaya Rp. 4,684,623.83 dan terapi ini merupakan terapi dengan total biaya paling besar pada seluruh kelompok terapi. Sedangkan terapi dengan total biaya paling rendah adalah golongan ACE-IAGONIS  $\alpha$ 2-CCB. Total biaya medik terbesar pada kombinasi empat obat antihipertensi adalah terapi ACE-I- $\beta$ -Bloker Diuretik Kuat-Diuretik Hemat Kalium yaitu sebesar Rp.2,991,537.25.

Adanya variasi harga obat kombinasi antihipertensi merupakan faktor penting pengambil kebijakan dalam menetapkan terapi pada pasien hipertensi. Olehnya itu, diperlukan suatu metode farmakoekonomi yang dapat digunakan untuk membantu dalam efisiensi penggunaan kombinasi obat antihipertensi yang efektif dari segi biaya dan farmakologi. Tingginya angka penderita hipertensi dapat memberikan beban yang berat baik kepada pasien maupun kepada keluarganya, terutama dalam masalah *financial*. Oleh sebab itu, dibutuhkan suatu penelitian mengenai efektivitas penggunaan dari obat antihipertensi dilihat dari biaya yang dihabiskan (Alifiar, 2019).

Salah satu metode farmakoekonomi yang digunakan untuk menganalisis pedoman terapi hipertensi ialah *cost effectiveness analysis* (CEA) (Tambunan *et al.*, 2017). Kelebihan metode ini dapat memberikan rekomendasi terapi yang paling efisien dari segi biaya dan kesehatan. Secara umum, CEA digunakan dengan untuk mengukur biaya pada perawatan kesehatan, contohnya pengukuran efektivitas biaya hipertensi dengan indikator penurunan tekanan darah mmHg (Moran *et al.*, 2015).

Pengobatan yang efektif dengan biaya minimal adalah yang diinginkan. Dalam rangka memberikan pilihan terapi maupun biaya pengobatan yang terbaik, diperlukan penelitian efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral pada pasien hipertensi. (Timur *et al.*, 2012).

Terapi kombinasi obat terbukti efektif mengontrol tekanan darah, tetapi dapat meningkatkan beban biaya pengobatan. Pemilihan pola terapi yang digunakan pasien dapat berpengaruh pada biaya yang dikeluarkan. Oleh karena itu, untuk mengurangi beban biaya bagi penderita maka perlu diketahui terapi kombinasi yang efektif secara biaya dan terapi dengan pendekatan farmakoekonomi yaitu menggunakan *cost effectiveness analysis* untuk mengetahui efektivitas penggunaan dua kombinasi atau lebih dari dua kombinasi antihipertensi dengan menggunakan metode *systematic review* sehingga dapat diketahui kombinasi antihipertensi mana yang lebih *cost-effectiveness*

## B. Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas biaya penggunaan dua kombinasi antihipertensi oral dan efektivitas biaya penggunaan lebih dari dua kombinasi antihipertensi oral dengan atau tanpa penyerta pada pasien hipertensi dilihat dari nilai ACER dengan metode *systematic review* ?

## C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas biaya penggunaan dua kombinasi antihipertensi oral dan efektivitas biaya penggunaan lebih dari dua kombinasi antihipertensi oral dengan atau tanpa penyerta pada pasien hipertensi dilihat dari nilai ACER menggunakan metode *systematic review*.

## D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Rumah Sakit : Membantu memberikan rekomendasi dalam pemilihan antihipertensi yang efektif dari segi ekonomi maupun *outcome* yang dihasilkan untuk pengambilan keputusan dalam rangka peningkatan efisiensi Rumah Sakit
2. Untuk Institusi Pendidikan : Sebagai media informasi ilmiah dalam pendidikan Manajemen Farmasi Rumah Sakit dan aplikasi lainnya di lapangan

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *systematic literature review*. *Systematic literature review* merupakan sebuah sintesis dari studi-studi penelitian primer yang menyajikan suatu topik tertentu dengan formulasi pertanyaan klinis yang spesifik dan jelas, metode pencarian yang eksplisit dan reproduksibel, melibatkan proses telaah kritis dalam pemilihan studi, serta mengkomunikasikan hasil dan implikasinya. Pada prinsipnya *systematic literature review* adalah metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010). Penelitian dilakukan dengan melakukan *review pengobatan kombinasi antihipertensi oral secara analisis kualitatif tanpa meta analisis*.

#### **B. Instrumen Penelitian**

Bahan penelitian menggunakan data sekunder yaitu artikel ilmiah yang terindeks pada web *Google Scholar*, *Pubmed*, Portal Garuda dan *Science direct*. Kata kunci yang digunakan adalah: efektivitas antihipertensi, antihipertensi, kombinasi antihipertensi, *cost-effectiveness analysis of combination antihypertensive oral* atau efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral.

### **C. Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Jenis artikel ilmiah yang merupakan *original research* bukan dalam bentuk *literatur review* atau tinjauan *literature* sistematik.
- b. Artikel ilmiah yang diterbitkan minimal 10 tahun terakhir (2011-2020).
- c. Artikel ilmiah tersedia secara lengkap (*full text*) tidak hanya mencantumkan bagian abstrak saja.
- d. Artikel ilmiah yang memuat terkait efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral.
- e. Artikel ilmiah dengan jenis penelitian *cross sectional study*
- f. Artikel ilmiah yang mencantumkan biaya medis langsung.

### **D. Jalannya Penelitian**

#### **1. Persiapan**

Penelitian diawali dengan tahap persiapan meliputi : studi pustaka, merumuskan masalah, penyusunan proposal dan pencarian artikel ilmiah. Pencarian artikel ilmiah dilakukan melalui *Google Scholar*, *pubmed*, Portal Garuda dan *Science direct* dengan menggunakan kata kunci: efektivitas, antihipertensi, kombinasi antihipertensi, *cost-effectiveness analysis of combination antihypertensive oral* atau efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral.

## **2. Peninjauan Secara Kritis (*Critical Appraisal*)**

Artikel ilmiah dianalisis sesuai dengan kata kunci yang telah dimasukkan untuk mengetahui apakah artikel akan diinklusi atau dieksklusi. Artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya dilakukan *critical appraisal* menggunakan *tools The Joanna Briggs Institute*. *Critical appraisal* dilakukan dengan 2 dosen pembimbing dan selanjutnya dilakukan proses diskusi untuk menentukan apakah artikel baik dijadikan kajian telaah *systematic literature review (Joanna Briggs Institute, 2017)*.

## **3. Ekstraksi Data**

Ekstraksi data artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya dilakukan *review* satu persatu dengan cara disusun dalam sebuah tabel. Tabel berisi tentang judul artikel, nama penulis, tahun terbit, golongan obat, biaya pengobatan, efektivitas terapi, nilai ACER dan interpretasi (kesimpulan).

### **E. Definisi Operasional**

1. Hipertensi atau dikenal dengan tekanan darah tinggi adalah suatu keadaan di mana seseorang yang mengalami peningkatan tekanan darah diatas normal yaitu tekanan darah fase sistolik 140 mmHg atau fase diastolik 90 mmHg menunjukan fase darah yang kembali ke jantung.
2. Obat antihipertensi merupakan obat untuk menurunkan tekanan darah pasien.

3. Kombinasi antihipertensi merupakan penggunaan lebih dari satu antihipertensi pada pasien.
4. Analisis efektivitas biaya adalah model farmakoekonomi dengan cara membandingkan biaya medis langsung dengan persentase efektivitas terapi menggunakan metode ACER
5. Efektivitas adalah efek dari terapi antihipertensi yang diukur dari tekanan darah pasien yang mencapai target setelah terapi apabila mencapai tekanan darah target yaitu  $< 140/90$  mm Hg pada pasien umum dengan komplikasi atau tanpa komplikasi.
6. Biaya medik langsung (*direct medical cost*) yaitu seluruh biaya yang telah dikeluarkan semua pasien baik pasien umum maupun akses yang terkait dengan pelayanan jasa medis untuk pengobatan hipertensi. Biaya tersebut meliputi biaya antihipertensi oral, biaya pendaftaran serta biaya periksa, biaya laboratorium.
7. Biaya antihipertensi oral adalah biaya untuk antihipertensi oral berdasarkan harga jual di instalasi farmasi rumah sakit.
8. Efektivitas adalah tercapainya target tekanan darah setelah mengonsumsi obat antihipertensi.

## F. Analisis Data

### 1. *Planning*

Meliputi merumuskan *research question* (RQ) dan mengembangkan *review protocol*. RQ merupakan bagian awal dan dasar

berjalannya *systematic literature review* yang digunakan untuk menuntun proses pencarian dan ekstraksi *literature*.

Formulasi *RQ* harus didasarkan pada lima elemen yang dikenal dengan *PICOC* berikut:

- a. *Population* yaitu target grup investigasi.
- b. *Intervention* yaitu aspek detail dari investigasi, atau isu yang menarik bagi peneliti
- c. *Comparison* yaitu aspek dari investigasi di mana *intervention* akan dibandingkan.
- d. *Outcomes* yaitu efek dan hasil dari *intervention*.
- e. *Context* yaitu *setting* dan lingkungan dari investigasi.

Penyusunan PICOC dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut :

**Tabel 2. Penyusunan PICOC**

<i>Population</i>	Pasien hipertensi yang mengalami hipertensi <i>stage 1</i> dan <i>stage 2</i> dengan komplikasi atau tanpa komplikasi
<i>Intervention</i>	Efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi
<i>Comparison</i>	Penggunaan 2 kombinasi antihipertensi dan penggunaan lebih dari 2 kombinasi antihipertensi
<i>Outcomes</i>	Kombinasi antihipertensi yang paling efektif menurunkan tekanan darah dengan biaya seminimal mungkin
<i>Context</i>	Pada jurnal nasional atau internasional

## 2. *Conducting*

Tahapan ini merupakan tahap pelaksanaan dari *Systematic literature review*, yang mana seharusnya sesuai dengan protokol yang telah ditentukan. Dimulai dari penentuan *keyword* pencarian literatur (*search string*) berdasarkan PICOC yang telah didesain pada tahap sebelumnya. Pemahaman terhadap sinonim dan alternatif pengganti kata akan menentukan akurasi pencarian literatur. Langkah selanjutnya adalah penentuan sumber (*digital library*) dari pencarian literatur. Karena literatur yang dikumpulkan akan sangat banyak, maka disarankan untuk menggunakan *tool software* seperti Mendeley, Zotero, EndNote, dan lain-lain untuk mempermudah peneliti dalam mengelola literatur. Setelah mendapatkan seluruh literatur, langkah berikutnya adalah memilih literatur yang sesuai. Untuk mempermudah proses ini, perlu dibuat kriteria inklusi dan eksklusi. Selain itu, harus dilakukan penilaian kualitas (*quality assessment*) dari sekian banyak literatur yang ditemukan. Parameter yang digunakan untuk menilai kualitas literatur adalah:

- a. Bagaimana artikel yang dirujuk?
- b. Apakah tujuan penelitian dinyatakan dengan jelas?
- c. Apakah pengumpulan data dilakukan dengan sangat baik?
- d. Apakah potensi bias cukup terkontrol dalam analisis?
- e. Apakah pendekatan dan perumusan analisis disampaikan dengan baik?

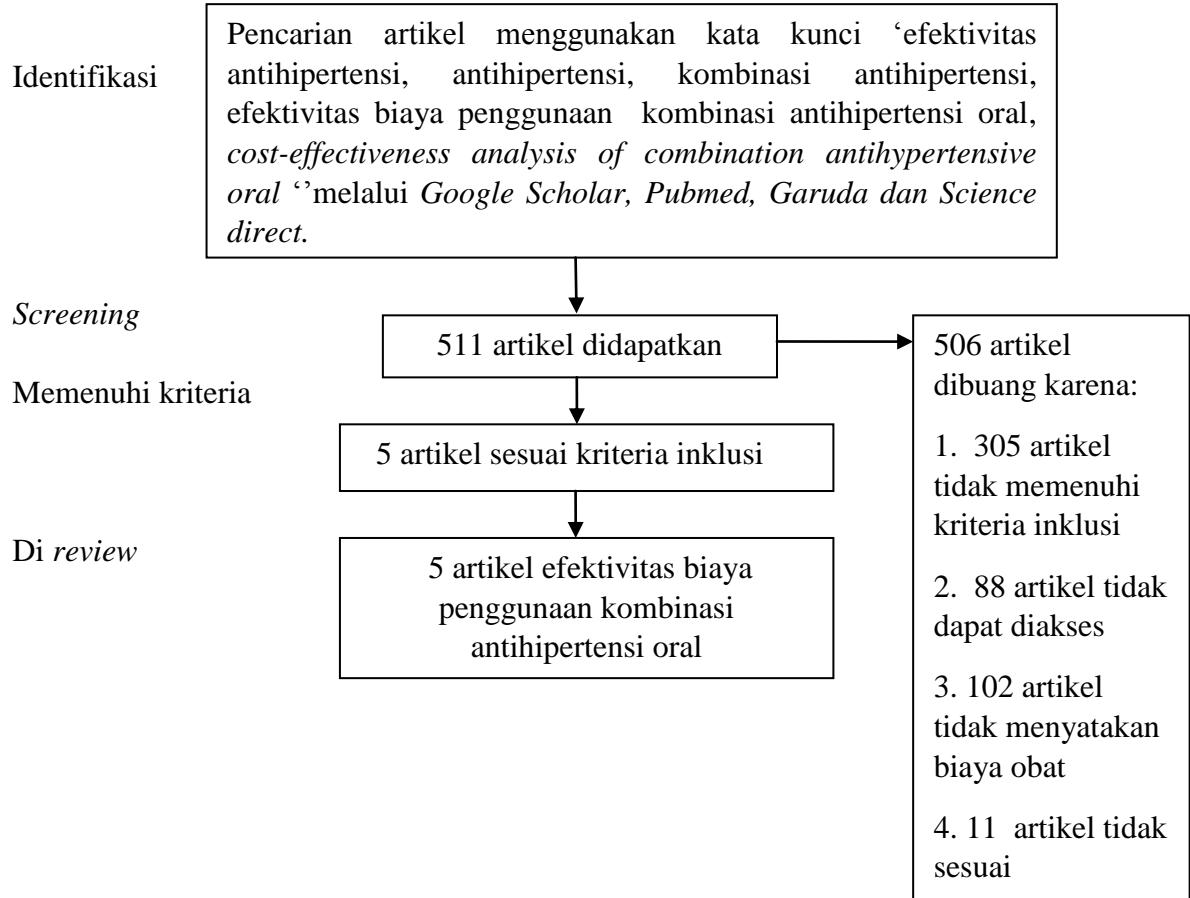
f. Apakah temuan kredibel?

Langkah terakhir adalah ekstraksi data (*data extraction*) dan sintesis dari literatur-literatur yang sudah dipilih (*synthesis of evidence*). Tujuan utama dari sintesis data adalah untuk menganalisis dan mengevaluasi berbagai hasil penelitian dari berbagai literatur serta untuk memilih metode yang paling tepat dalam mengintegrasikan penjelasan dan interpretasi dari berbagai temuan tersebut.

### **3. Reporting**

*Reporting* adalah tahapan penulisan hasil *Systematic literature review* dalam bentuk tulisan. Struktur penulisan *Systematic literature review* biasanya terdiri atas 3 bagian inti, yakni: pendahuluan (*introduction*), bagian utama (*main body*) dan kesimpulan (*conclusion*). Bagian pendahuluan berisi latar belakang dan landasan mengapa *systematic review* mengenai suatu topik tersebut penting dan harus dilakukan. Bagian utama berisi metode *Systematic literature review*, hasil analisis dan sintesis temuan, diakhiri dengan diskusi yang membahas implikasi dari hasil *Systematic literature review*. Bagian kesimpulan berisi rangkuman dari temuan yang didapatkan, sesuai dengan RQ yang telah ditetapkan di depan.

## G. Alur Seleksi Artikel



**Gambar 2. Alur Seleksi Artikel**

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil *systematic literature review* dari beberapa literatur, dapat disimpulkan bahwa dua kombinasi antihipertensi oral tanpa penyakit penyerta yang paling *cost effective* jika dilihat dari nilai ACER adalah kombinasi CCB-Diuretik dengan nilai ACER Rp. 306.37, sedangkan pada dua kombinasi antihipertensi oral dengan penyakit penyerta yang paling *cost effective* adalah kombinasi ACEI-Diuretik *loop* dengan nilai ACER Rp.623.06 dan pada lebih dari dua kombinasi antihipertensi oral yang paling *cost effective* adalah kombinasi ARB-Diuretik *loop*-CCB dengan nilai ACER Rp. 1.241

#### **B. Saran**

Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut mengenai *systematic literature review* efektivitas biaya penggunaan kombinasi antihipertensi oral dilihat dari nilai ICER dan diperlukan penelitian *review* jurnal penggunaan antihipertensi oral tunggal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afiani, N., Wulandari, R., & Imamah, N. I., 2020. Metode Senam Ergonomik Sebagai Upaya Penurunan Tekanan Darah Hipertensi Pada Lansia. *Doctoral Dissertation*.Universitas Aisyiyah,Surakarta
- Aida M, Hasan D dan Hidayat,2015.,Cost Effectiveness Analysis of Antihypertensive drug usage by Combination of ACEI-CCB and ARB-CCB in outpatient at RSUD Gunung Jati Cirebon 2014.*Prosiding* (1-80),UIN Syarif Hidayatullah.,Jakarta.
- Alifiar, I., dan Ida Cahyati, K, 2019, Kajian Farmakoekonomi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi yang di Rawat di RSUD Kota Tasikmalaya. *Jurnal Pharmascience*, 2019; 5(2); 126 – 133. DOI: 10.20527/jps.v5i2.5794
- Ainu Rizqi, I. T. S. N. A.2015. Perancangan Sistem Informasi Penjualan dan Pemesanan Buku Berbasis Web di Penertbit Trimurti Gontor Ponorogo (*Doctoral Dissertation*, Universitas Muhammadiyah Ponorogo).
- American Heart Association* (AHA). 2017. *Understanding Blood Pressure Reading*. American Heart Association.America: *Journal Am Coll Cardiol*.58(5), 10-19
- Andayani TM, 2013, *Farmakoekonomi Prinsip Dan Metodologi*, Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Ardiansyah, M. 2012. *Keperawatan Medikal Bedah*. Yogjakarta:DIVA Press
- Arini Setiawati, Harmani Kalim dan Arif Abdillah.,2015.Clinical Effectiveness Safety and Tolerability of Amlodipine/Valsartan in Hypertensive Patients: the Indonesian Subset of the excite study.*Acta Medica Indonesia-The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2015 (Vol 47-3);223-233
- Baroroh, F., Indonesia, A. S.-P. J. F., & U., 2017. Cost Effectiveness Analysis Therapy Combination of Candesartan-Amlodipine and Candesartan-Diltiazem on Hypertensive Outpatients. *Jurnal Nasional*.2017; 14(02); 188–198. <http://jurnahnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/1952>
- Barton, M.,& Mayer,M.R.2010.Postmenopausal Hypertension:Mechanisms and Theraphy. *Jurnal American Heart Association*. 54(1), 11-18.

- Bakri, D. F. F., & Harlanti, M. S.2017. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Peserta BPJS di RSUD Sukoharjo Tahun 2016.*Doctoral Dissertation*, Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Council, E. S., Redon, J., Narkiewicz, K., Nilsson, P. M., Burnier, M., Viigimaa, M., ... & Schmieder, R. E.2013. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219.
- Dian Ayu Juwita,M.Farm,Apt, Prof.Dr.Almahdy A,Apt,Yolanda Mayestika Wati.,2019.Perbandingan Efektivitas Penggunaan Kombinas 2 Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP DR. M Jamil.Padang. *Laporan Akhir Penelitian Dosen*.Fakultas Farmasi Universitas Andalas
- Dipiro, J.T, Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. 2015. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach. Ten Edition New York*: The Mc Graw-Hill Companies.
- Dita Khoerun Nisa., 2014., Cost Effectiveness Analysis Penggunaan Kombinasi Antihipertensi Oral Pada Pasien Hipertensi Stage 2 Rawat Inap RSUD Prof. DR. Margono Soekarjo Purwokerto.*Skripsi*.Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto
- Ernawati, Y., Sutrisna, E., & Sujono, T. A. 2016. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antihipertensi Kombinasi Dua Obat Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Tahun 2012.*Doctoral Disertation*,Universitas Muhammadiyah, Surakarta
- Fauzi, Isma. 2014. *Buku Pintar Deteksi Dini Gejala dan Pengobatan Asam Urat, Diabetes dan Hipertensi*. Yogyakarta : Araska
- Fleg,J.L.,Arono,.S&Frishman,W.H.2010.Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges.*Journal Nature Reviews Cardiology*, 2010:8(1),13-28.doi:10.1038/nrcardio.2010.162
- Garnadi,Y. 2012. *Hidup Nyaman Dengan Hipertensi*,Jakarta : PT Agro Media

*Guideline UK, NICE.2011. Hypertension in adults: diagnosis and management of Primary Hypertension, Clinical Guidelines 18 and 34.Royal College of Physicians,UK:London:*

Gunawan, 2014. *Farmakologi dan Terapi*, FK UI, Jakarta.

Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. 2011. Combination therapy in hypertension. *Journal Clin Hypertensi*.13(3):146-54

Great Ormond Street Hospital For Children., 2011. *Critical Appraisal For A Journal* (cited 2021 Juli 18) Availabel from: <http://www.ucl.ac.uk/chservices/library>

Hasan, D., Hidayat, W. U., & Meidina, M. 2018. Cost effectiveness analysis of antihypertensive drugs usage by combination of ACEI-diuretic and ARB-diuretic in outpatient hypertension therapy at Leuwiliang regional general hospital Bogor 2015. *J Pharm*, 978-979-98417-5-9

Hasan, D., & Warnetty, H. 2017. Cost Effectiveness Analysis of Antihypertensive Drugs Usage by Combination of ACEI-CCB And ACEI-Diuretic in Outpatient Hypertension Therapy at Mintohardjo Navy Hospital Jakarta Period July-November 2015 *J Pharm*. Vol. 1, No. 1, p. 28.

Ida Nurlaelah, Alwiyah Mukaddas, Ingrid Faustine.2015.Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (DM) Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014.*Journal of Pharmacy* Vol.1(1):35-41.Jurusan Farmasi,Fakultas MIPA,Universitas Tadulako,Palu

Institute, J. B. 2017. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI systematic reviews. *Checklist for Randomized Controlled Trials*.Faculty of Health and Medical Sciences The University of Adelaide, Australia.

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennisin-Himmelfarb C, Handler J.2014. Evidence Based Guideline For the Management of High Blood Pressure in Adult: Report from the Panel Members *Appointed ti the Eight Joint National Committee (JNC 8)*. *JAMA* 311:507-520

JNC 8. 2015. *Updated JNC-8 Guideline Recommendations*. Alabama Pharmacy Association : Continuing Education. North American *Journal of medical sciences*.7.10:438

- Joel JJ, Daniel N, Shastry CS.2015, Cost Analysis Of Antihypertensive Drugs Prescribed In a Tertiary Care Teaching Hospital. *Int J Res Dev Pharm Life* 4(1):1371–4. Available from: Available (online) at <https://www.omicsonline.org/openaccess/cost-analysis-of-antihypertensivedrugs-prescribed-in-a-tertiarycareteaching-hospital-.pdf>
- Johnson, R. J., Feehally, J., & Floege, J.2015. Haemodialysis: Principles and Techniques. *E-Book Comprehensive Clinical Nephrology. 5th edition.* Philadelphia: Elsevier Saunders.University of Colorado-Denver.USA
- Kalra, Sanjay, Bharti, Agrawal, Navneet., 2010. Combination Therapy in Hypertension: An Update. *Diabetology and Metabolic Syndrome Journal.* India: BioMed Central Ltd. P.44
- Kandarini, Y. 2017. *Tatalaksana Farmakologi Terapi Hipertensi.* Div Ginjal dan Hipertensi RSUP Sanglah Denpasar. PKB-Trigonum SUDEMA-Ilmu Penyakit Dalam XXV FK Universitas Udayana Press, Denpasar Bali
- Kemenkes,.2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013.* Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Kemenkes.,2018. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (riskesdas).*Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI.
- Kini S., Kamath V.G., Kulkarni M.M., Kamath A., Shivalli, S. 2016. Pre-Hypertension among Young Adults (20–30 Years) in Coastal Villages of Udupi District in Southern India: *J An Alarming Scenario.* PLoS ONE, 11(4).
- Kowalak.2011. *Buku Ajar Patofisiologi.* Jakarta : EGC
- Kurniadi dan Nurrahmani. 2014. *Stop Diabetes, Hipertesi, Kolesterol Tinggi,. Jantung Koroner.* Yogyakarta: Istana Media.
- Krisnanda, M.Y. 2017, *Hipertensi, Laporan Penelitian,* Universitas Udayana Denpasar
- Larasati, Sintha., & Dirdjo, M. M.,2016. Analisis Praktik Klinik Keperawatan dengan Pemberian Jus Pepaya dalam Penurunan Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi Primer di Ruang Intensif Gawat Darurat RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda Tahun 2016,*Skripsi,Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah, Samarinda.*

Lee I Te, Hung YJ, Chen JF, Wang CY, Lee WJ, Sheu WHH.2012. Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Two Fixed-Dose Combination of Antihypertensive Agents, Amlodipine/Benzepril Versus Valsartan/Hydrichlorothiazide, in Patients With Type 2 Diabetes Melitus and Hypertension: A 16 week, Multicenter, Randomized.Clin Ther.2012;2(1):2433

Lorensia A, dan Doddy D.Q. 2016.*Farmakoekonomi Edisi Kedua.* UBAYA. Surabaya.2016

Lingga, L.2012. *Bebas Hipertensi Tanpa Obat.* Jakarta: Agro Media Pustaka

Marhenta, Yogiantoro. B., Siwi, M. A. A., & Aprilianur, D.2018. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Kombinasi Antihipertensi Pasien Hipertensi dengan Penyerta Diabetes Melitus Tipe-2 RSU Aminah Blitar. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*, 5(1), 44-51.

Moran, A. E., Odden, M. C., Thanataveerat, A., Tzong, K. Y., Rasmussen, P. W., Guzman, D., Goldman, L.2014. Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372(5), 447– 455. doi:10.1056/nejmsa1406751

Musdalipah, Setiawan MA, Santi E. 2018. Analisis Efektivitas Biaya antibiotik sefotaxime dan gentamisin penderita pneumoniu pada balita di RSUD Kabupaten Bombana Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2018; 3(1); 1-11. kademik Farmasi Bina Husada, Kendari.

Muhadi., 2016.“JNC VIII: Evidence-based Guideline Penanganan Pasien Hipertensi Dewasa,” *J Cermin Dunia Kedokteran*, 43(1), pp. 54–59.

Nike,N.W.,Mukaddas,A,Rinaldi,M,T.2016.Analisis efektifitas biaya pengobatan kombinasi amlodipin furosemid dibandingkan dengan kombinasi amlodipin bisoprolol pada pasien hipertensi rawat jalan di RSUD Undata Palu Periode Agustus-Okttober tahun 214. *Online Jurnal of Natural Science*,5(1):101-11-.Bagian Biofarmasetika, FMIPA, Universitas Tadulako, Palu,Sulawesi Tengah

Ningtyasari, A. I. 2011. Analisis Biaya dan Efektivitas Penggunaan Antihipertensi Dua Kombinasi pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Rumah Sakit PKU

Muhammadiyah Surakarta Tahun 2009-2010, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Nuraini, B., 2015, Risk factors of hypertension. *Jurnal Majority*, 4(5).Faculty of medicine,University of Lampung

Nurhikma, E., Wulaisfan, R., & Musdalipah, M., 2019. Cost Effectiveness Kombinasi Antihipertensi Candesartan-Bisoprolol dan Candesartan-Amlodipin Pada Pasien Rawat Jalan Penderita Hipertensi. *Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 13(2).Politeknik Bina Husada Kendari, Sulawesi Tenggara.

Puar, T.H.K., Mok, Y., Debajyoti, R., Khoo, J., How, C.H., Ng, A.K.H. 2016. Secondary Hypertension in Adults. *Singapore Medical Journal*, 2016 May; 57(5):228-232.Singapore Medical Association.

Prawesti, D., & Retno, W. 2012. Tindakan slow stroke back massage dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi. *Jurnal Stikes RS Baptis*, 5(2)

Pr R, Hv A, Shivamurthy MC.2014., Anti Hypertensive Prescribing Patterns and Cost Analysis for Primary Hypertension: A Retrospective Study. *Journal Clinica Diagnostic Res.*4;8(9):19-23

Rahayu, A., Afdhal, A. F., Hasan, D., Suwarna, F., & Meila, O.,2020.Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi Kombinasi Tetap di Satu Rumah Sakit Jakarta Selatan.*Jurnal Pharm* Vol.10 (1-3).

Rina Fitri Nurhidayati., 2020. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Kombinasi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Disertai Diabetes Melits Tipe II Rawat Jalan Di Rumah Sakit PKU Aisyiyah Boyolali Periode Januari-Desember 2018.*Skripsi*.Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo. Semarang Jawa Tengah

Rahimi, K., Emdin, C. A. and MacMahon, S.,2015. “The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management,” *Circulation Research Journals*, 116(6), pp. 925–935. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304723.

Richards, T. R. and Tobe, S. W.,2014. “Combining other antihypertensive drugs with  $\beta$ blockers in hypertension: A focus on safety and tolerability,” *Canadian Journal of Cardiology*, 30(5 S), pp. 42–46. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.012.

- Riyadi,Sujono S.M. 2011. *Buku Keperawatan Medikal Bedah*.Penerbit:Pustaka Pelajar.Yogyakarta
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian RI tahun 2018.  
[http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkinimateri\\_rakorpop\\_2018/Hasi%20Riskesdas%202018.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkinimateri_rakorpop_2018/Hasi%20Riskesdas%202018.pdf)-Diakses Februari 2018
- Rofifah G. 2015,Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun. *Skripsi*. Padang: Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat
- Rogers, V. L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D. M., 2012. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 2012. *A Report from the American Heart Association. Circulation*; 358: 1682–86.Washington,D.C.Amerika Serikat
- Rustiani E, Andrajati R, Arsyanti L. 2013. Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi di Poliklinik Rawat Jalan Rumah Sakit PMI Bogor: Perbandingan Cost Effectiveness dan Kualitas Hidup Pasien (Analysis of Usage Antihypertensive Drugs in Outpatient Polyclinic PMI Hospital Bogor: a Comparison of Coste.Fakultas Farmasi Univeristas Pakuan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* .2013;12(2):209–15.
- Siswanto., Susila., Suyanto., 2015, *Metode Penelitian Kesehatan Dan Kedokteran*, Yogyakata, Bursa Ilmu
- Siswanto, S., 2010. ‘*Systematic review* sebagai metode penelitian untuk mensintesis hasil-hasil penelitian (sebuah pengantar)’, *Jurnal Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(4), p. 21312
- Sonia Aulia Rakhmah.2018. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode tahun 201.*Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

- Suci, N. K. V. E. 2020. Gambaran Asuhan Keperawatan Pasien Hipertensi Dengan Akut Nyeri Di UPT Kesmas Tegalalang 1 Tahun 2020, *Doctoral Dissertation*, Jurusan Keperawatan,Poltekkes Denpasar,Bali.
- Sudarta, I. W., 2013. *Asuhan keperawatan klien dengan gangguan sistem cardiovaskuler*. Yogyakarta: Gosyen Publishing
- Sumiati, L., 2019. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di RSU Pancaran Kasih GMIM Manado.FMIPA UNSRAT Manado. *Journal Pharmacon*, 7(1).
- Supraptia, B., Nilamsari, W. P., Hapsari, P. P., Muzayana, H. A., & Firdausi, H. 2014. Permasalahan terkait obat antihipertensi pada pasien usia lanjut di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(2), 36-41
- Supriyadi, D. (2014). Pengaruh simvastatin terhadap kadar tissue factor dan plasminogen activator inhibitor-1 pada pasien DM tipe 2. *Doctoral Dissertation*, Sebelas Maret University, Surakarta.
- Susono RF, Sudarso, Galistiani GF., 2014. Cost Effectiveness Analysis Pengobatan Pasien Demam Tifoid Pediatrik menggunakan Cefotaxime dan Chloramphenicol di Instalasi Rawat Inap RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.Universitas Muhammadiyah Purwokerto. *Journal Pharm*.2014;11(1):86-97
- Szucs, T. D., Waeber, B., & Tomonaga, Y. (2010). Cost-effectiveness of antihypertensive treatment in patients 80 years of age or older in Switzerland: an analysis of the HYVET study from a Swiss perspective. *Journal of Human Hypertension*, 2010; 24(2); 117–123. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.47>
- Tambunan, M,E,R, Sopyan, Iyan, Review Analisis Efektivitas Biaya Terapi Hipertensi dari Berbagai Negara,Fakultas Farmasi,Universitas Padjajaran, Jawa Barat. *Jurnal Farmaka*, 2017; 14(2) : 182 – 193. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i2. 10802>.
- Timur, W. W., Andayani, T. M., & Aribawa, R., 2012. Analisis Efektivitas-Biaya Kombinasi Antihipertensi Oral Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tugurejo Semarang Periode 2007 Cost-Effectiveness Analysis of Combined Use of Oral Antihypertensive Outpatient Hypertension in Regional Gener. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. *Sains Medika Journal*, 4(2), 124–133.

- Tirtasari, S., & Kodim, N., 2019. Prevalensi dan karakteristik hipertensi pada usia dewasa muda di Indonesia. Universitas Tarumanagara Jakarta Barat. *Medical Journal*, 1(2), 395–402.
- Triyanto E., 2014. *Pelayanan Keperawatan Bagi Penderita Hipertensi Secara Terpadu*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Udayani N, Riastini N, Putra I.2018.Perbedaan efektivitas penggunaan obat amlodipin tunggal dengan kombinasi amlodipin dan lisinopril pada pasien hipertensi rawat inap di RS X Tabanan tahun 2017. Akademi Farmasi,Denpasar Bali.*Jurnal Medicamento*. 2018:4(2):135-40
- Untari M, Nugroho A, Irijanto F.2014, Perbandingan efek terapi kombinasi 2 obat dengan obat antihipertensi pada pasien hemodialisis.Fakultas Farmasi,Universitas Gajah Mada,Yogyakarta. *Journal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*
- Utami, W. T.2018. Hubungan Pola Konsumsi Lemak Dan Kebiasaan Minum Kopi Dengan Hipertensi Pada Lansia Di Kelurahan Peguyangan Kecamatan Denpasar Utara. *Doctoral Dissertation*, Jurusan Gizi, Poltekkes Denpasar, Bali.
- Wijayanto, Wahyu., & Satyabakti, Prijono.2014. Hubungan Tingkat Pengetahuan Komplikasi Hipertensi dengan Keteraturan Kunjungan Penderita Hipertensi Usia 45 Tahun Ke Atas. FK Universitas Airlangga,Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 2(1), 24-33.
- Welliang Z, MD, Yongbin S, MD, Jiangtao X, MD.2017.Effectiveness and Safety of Valsartan/Amlodipin in Hypertensive Patients with Stroke. *Journal Medicine* 2017 (96:26); 1- 7.
- Wahono Romi Satria, 2015, *A Systematic Literatur Review of Software Defect Prediction: Research Trends, Database, Methods and Frameworks*, *Journal of Software Engineering*, Vol. 1, No 1, April 2015.
- WHO. *World Health Statistic Report*. 2015.Geneva: World Health Organization:2015
- Wulandari, T., 2019. Pola Penggunaan Kombinasi Dua Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi. *Jurnal ILKES (Jurnal Ilmu Kesehatan)*, 10(1), 77–82.

Yonata, A., & Pratama, A. S. P., 2016. Hipertensi sebagai faktor pencetus terjadinya stroke. *Jurnal Majority*, 5(3), 17–21.