

Studi Literatur: Analisis Efektivitas-Biaya Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Preeklamsia di Beberapa Rumah Sakit Indonesia

Literature Study: Cost-Effectiveness Analysis of Antihypertensive Drug Use in Preeclampsia Patients in Several Indonesian Hospitals

Shofia Siza Maulidia, Tri Murti Andayani*, Dwi Endarti

Program Studi Magister Manajemen Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*E-mail: trimurtia@ugm.ac.id

ABSTRAK

Preeklamsia menjadi salah satu penyakit yang menyumbang hampir 75% angka kematian ibu (AKI) diseluruh dunia. Penanganan kasus preeklamsia di Indonesia masih menjadi tantangan besar diantara para praktisi maupun setiap rumah sakit. Kejadian ini tidak hanya dapat menimbulkan masalah kesehatan, tetapi juga berdampak pada masalah ekonomi yang cukup besar. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan obat antihipertensi yang paling *cost-effective* pada pasien preeklamsia di Indonesia berdasarkan perspektif rumah sakit. Naskah ini disusun dengan pencarian literatur melalui database *Google Scholar* dan *GARUDA* hingga diperoleh sebanyak 4 artikel. Hasil analisis menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi tunggal yang paling *cost-effective* pada pasien preeklamsia adalah nifedipin, sedangkan pada terapi kombinasi adalah kombinasi nifedipin dengan metildopa. Metildopa dapat digunakan pada preeklamsia ringan sampai sedang, sedangkan nifedipin dapat diberikan pada preeklamsia ringan sampai sedang dan berat, sehingga pasien preeklamsia disarankan untuk menggunakan antihipertensi nifedipin dan/atau metildopa.

Kata Kunci: Analisis efektivitas-biaya, antihipertensi, preeklamsia

ABSTRACT

Preeclampsia is a disease that accounts for almost 75% of AKI worldwide. Handling preeclampsia cases in Indonesia is still a big challenge among practitioners and every hospital. This incident can not only cause health problems, but also have quite a big economic impact. This article aims to determine the most cost-effective use of antihypertensive drugs in preeclampsia patients in Indonesia based on a hospital perspective. This manuscript was prepared by searching the literature using the Google Scholar and GARUDA databases to obtain 4 articles. The results of the analysis show that the most cost-effective use of a single antihypertensive drug in preeclampsia patients is nifedipine, while in combination therapy it is a combination of nifedipine with methylodopa. Methylodopa can be used in mild to moderate preeclampsia, while nifedipine can be given in mild to moderate and severe preeclampsia, so preeclampsia patients are advised to use the antihypertensive nifedipine and/or methylodopa.

Keywords: Cost-effectiveness analysis, antihypertension, preeclampsia

Submitted: October 10th 2024 | Revised: December 28th 2024 | Accepted: December 29th 2024 | Published: December 31th 2024

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan kelainan multisistem kompleks yang terjadi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu dengan diagnosis hipertensi $\geq 140/90$ mmHg, dan telah dikonfirmasi sebanyak 2 kali atau lebih, serta terdapat satu komplikasi terkait lainnya, diantaranya proteinuria, disfungsi organ ibu, atau disfungsi uteroplasenta [1]. Preeklamsia menjadi salah satu penyakit yang menyumbang hampir 75% angka kematian ibu (AKI) diseluruh dunia. Proses deteksi preeklamsia harus dilakukan sedini mungkin agar dapat dikelola dengan tepat untuk menghindari terjadinya kejang (eklamsia) dan berbagai komplikasi lain yang dapat mengancam jiwa ibu hamil. *World Health Organization* (WHO) [2] memperkirakan bahwa kejadian AKI diseluruh dunia selama tahun 2020 mencapai

angka sekitar 287.000 selama menjalani proses kehamilan dan setelah proses persalinan. Hampir 95% dari kejadian AKI terjadi di negara berpenghasilan rendah hingga menengah dan sebagian besar dapat dilakukan pencegahan [2].

Indonesia merupakan negara berkembang dengan jumlah AKI yang masih sangat tinggi. Kemenkes RI [3] melaporkan bahwa kejadian AKI di Indonesia hingga tahun 2020 mencapai angka 189 per 100.000 kelahiran hidup. Data statistik menunjukkan bahwa jumlah kematian ibu di Indonesia selama tahun 2022 mencapai 3.572 kasus kematian dengan 801 kematian ibu disebabkan oleh preeklamsia [3]. Angka ini masih sangat tinggi dan belum mencapai salah satu target yang telah ditetapkan dalam *Sustainable Development Goals* (SDGs) [4], yaitu mengurangi rasio AKI hingga mencapai angka 70 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030. Prevalensi kejadian

preeklamsia yang tinggi akan berdampak pada masalah ekonomi, karena meningkatnya kebutuhan obat antihipertensi untuk memenuhi kebutuhan dalam menurunkan tekanan darah pasien pada penyakit ini [5], [6].

Tata laksana pengobatan pada pasien preeklamsia dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan penyakit yang diderita pasien, antara lain kategori hipertensi ringan sampai sedang, dan hipertensi berat. Hipertensi ringan sampai sedang terjadi apabila hasil pengukuran tekanan darah pasien mencapai $\geq 140/90$ mmHg, sedangkan hipertensi berat terjadi jika hasil pemeriksaan menunjukkan angka $\geq 160/110$ mmHg. Beberapa obat antihipertensi oral dapat diberikan pada pasien preeklamsia kategori ringan sampai sedang dan berat, antara lain metildopa dan nifedipin [7]. Metildopa merupakan obat antihipertensi golongan agonis reseptor alfa, sedangkan nifedipin termasuk kedalam golongan obat antihipertensi *Calcium Channel Blocker* (CCB). Kedua obat tersebut memiliki mekanisme kerja yang berbeda, sehingga diperlukan kajian untuk menilai efektivitas penggunaan kedua obat tersebut pada pasien preeklamsia.

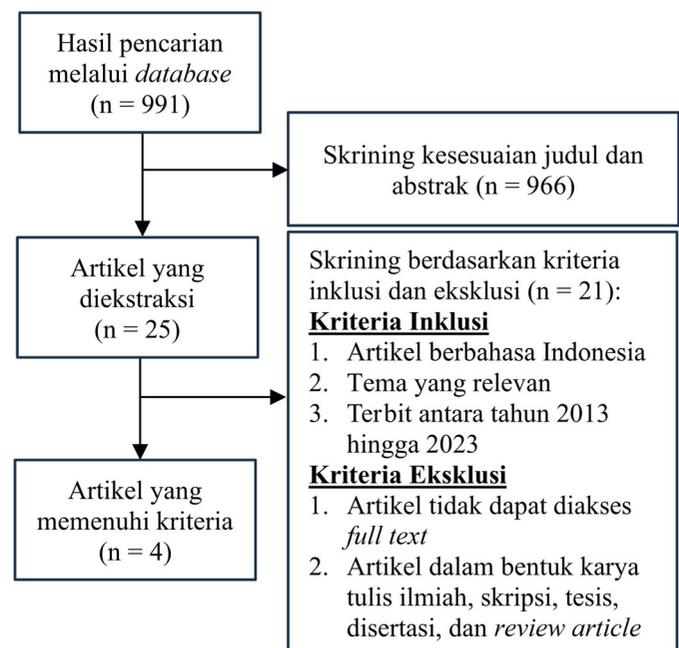
Meskipun pedoman terkait tata laksana pengobatan pada pasien preeklamsia telah tersedia diberbagai negara, namun penjelasan mengenai patofisiologi dan patogenesis dari penyakit ini masih menjadi bahan perbincangan hangat dilingkungan para ahli. Penyebab hal ini adalah belum adanya teori pasti yang dapat menjelaskan penyebab terjadinya penyakit ini. Peristiwa ini menyebabkan penanganan kasus preeklamsia di Indonesia masih menjadi tantangan besar bagi berbagai kalangan. Kurangnya fasilitas pelayanan kesehatan dimasing-masing daerah, faktor sosial-ekonomi, hingga sulitnya akses ke fasilitas kesehatan juga menjadi tantangan bagi pemerintah untuk menanggulangi kejadian penyakit ini [8]. Kejadian preeklamsia yang tidak segera ditangani dengan benar, tidak hanya dapat menyebabkan masalah kesehatan, tetapi juga dapat berdampak pada aspek ekonomi karena biaya pengobatan penyakit ini cukup besar. Biaya pengobatan akan bertambah jika turut menghitung dampak jangka panjang yang ditimbulkan dari penyakit ini. Penggunaan obat yang rasional, efektif, dan efisien dapat menjadi salah satu upaya dalam menekan biaya pengobatan yang harus dikeluarkan untuk menangani kasus preeklamsia di Indonesia.

Studi literatur ini disusun dengan tujuan untuk mengetahui penggunaan obat antihipertensi yang paling *cost-effective* pada pasien preeklamsia di Indonesia berdasarkan perspektif rumah sakit. Hasil studi literatur ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi pemegang kebijakan dalam memutuskan pilihan obat antihipertensi yang tepat bagi pasien preeklamsia, sehingga dapat dimasukkan kedalam formularium dan standar terapi pengobatan di rumah sakit. Informasi yang diperoleh dari hasil studi ini juga dapat dimanfaatkan oleh instansi kesehatan maupun tenaga kesehatan sebagai dasar peningkatan pelayanan kesehatan yang dapat memperbaiki kualitas hidup pasien dengan memilih terapi yang memiliki biaya lebih rendah, namun tetap memiliki efektivitas yang lebih baik.

Metode

Studi literatur ini termasuk dalam kategori penelitian deskriptif dengan pengumpulan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder berupa artikel penelitian terkait analisis efektivitas-biaya (AEB) penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia di beberapa rumah sakit Indonesia. Dilakukan penelusuran artikel melalui

database Google Scholar dan GARUDA dengan menggunakan kata kunci “Analisis Efektivitas Biaya Preeklamsia” yang menghasilkan sebanyak 991 artikel. Proses pengumpulan sampel dengan menerapkan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria yang telah ditentukan, antara lain artikel berbahasa Indonesia dengan tema yang relevan, dan terbit dalam 5 tahun terakhir, yaitu artikel yang terbit antara tahun 2019-2024. Artikel dengan *full text* yang tidak dapat diakses serta artikel yang ditemukan dalam bentuk karya ilmiah, skripsi, tesis, disertasi, maupun *review article* tidak digunakan dalam penyusunan naskah ini. Artikel terpilih selanjutnya dilakukan proses skrining berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan. Hasil skrining menunjukkan terdapat 4 artikel terpilih yang digunakan sebagai sampel dalam penyusunan naskah ini. Proses penyeleksian artikel yang digunakan dalam studi ini dilakukan dengan metode PRISMA yang dijabarkan dalam diagram alir sebagai berikut:



Gambar 1. Diagram alir PRISMA

Hasil

Hasil studi literatur analisis efektivitas-biaya penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia di beberapa rumah sakit Indonesia dirangkum dan disajikan dalam **Tabel 1, 2, dan 3** berikut ini:

Tabel 1. Karakteristik artikel

Penulis dan Tahun	Lokasi	Desain	Populasi	Instrumen	Perspektif	Komponen Biaya	Outcome
Chambali dkk. (2019) [6]	RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda	<i>cross-sectional</i>	pasien rawat inap	rekam medis, rincian keuangan	<i>provider</i>	biaya medis langsung	tekanan darah
Safitri dkk. (2021) [9]	RSUD H. Abdul Manap Jambi	<i>cross-sectional</i>	pasien rawat inap	rekam medis, daftar biaya pasien	<i>provider</i>	biaya medis langsung	tekanan darah, kadar proteinuria
Pambudi dkk. (2022) [10]	RSUD Dr. Moewardi Surakarta	<i>cross-sectional</i>	pasien rawat inap	rekam medis, catatan keuangan	<i>provider</i>	biaya medis langsung	tekanan darah
Andriani dkk. (2023) [5]	RSUD Sleman	<i>cross-sectional</i>	pasien rawat inap	rekam medis, rincian keuangan	<i>provider</i>	biaya medis langsung	tekanan darah, LOS

Keterangan:

LOS = *Length of Stay*

Tabel 2. Karakteristik pasien preeklamsia

Penulis dan Tahun	Jumlah Sampel	Parameter			
		Umur	Usia Kehamilan	Status Kehamilan	Kategori Preeklamsia
Chambali dkk. (2019) [6]	62	26-35 tahun 29 orang (46,77%)	28-40 minggu 59 orang (95,16%)	multigravida 37 orang (59,67%)	NA
Safitri dkk. (2021) [9]	67	26-35 tahun 38 orang (56,72%)	29-42 minggu 59 orang (88,06%)	NA	NA
Pambudi dkk. (2022) [10]	100	26-35 tahun 51 orang (51%)	36-43 minggu 72 orang (72%)	NA	preeklamsia berat 71 orang (71%)
Andriani dkk. (2023) [5]	45	20-35 tahun 23 orang (51%)	NA	NA	NA

Keterangan:

NA = *Not Available*

Tabel 3. Hasil analisis efektivitas-biaya terapi antihipertensi pada pasien preeklamsia

Penulis dan Tahun	Terapi	Nilai					Hasil
		Jumlah (n)	Efektivitas (%)	Biaya (Rp)	ACER	ICER	
Chambali dkk. (2019) [6]	Nifedipin	31	NA	2.056	57,47 (sistol) 150,40 (diastol)	NA	Monoterapi nifedipin paling <i>cost-effective</i> dengan menghasilkan nilai ACER pada tekanan darah sistol sebesar Rp57,47 dan tekanan darah diastol sebesar Rp150,40.
	Metildopa	7		7.493	276,08 (sistol) 485,92 (diastol)		
	Kombinasi nifedipin + metildopa	21		9.479	187,81 (sistol) 306,26 (diastol)		
	Kombinasi nifedipin + bisoprolol	1		5.170	64,62 (sistol) 172,33 (diastol)		
	Kombinasi nifedipin + nikardipin	2		31.500	630 (sistol) 1.575 (diastol)		
Safitri dkk. (2021) [9]	Nifedipin	11 (2016)	72,73 (2016)	505.334 (2016)	6.948 (2016)	NA	Monoterapi nifedipin sangat <i>cost-effective</i> digunakan pada pasien preeklamsia dengan nilai ACER pada tahun 2016 sebesar Rp6.948, tahun 2017 sebesar Rp7.035, dan tahun 2018 sebesar Rp8.572.
		9 (2017)	77,78 (2017)	547.183 (2017)	7.035 (2017)		
		7 (2018)	71,43 (2018)	612.270 (2018)	8.572 (2018)		
	Metildopa	14 (2016)	64,28 (2016)	671.575 (2016)	10.448 (2016)		
		14 (2017)	71,43 (2017)	666.145 (2017)	9.326 (2017)		
		12 (2018)	66,67 (2018)	809.376 (2018)	12.140 (2018)		

Pambudi dkk. (2022) [10]	Nifedipin	19	94,7	24.770,7	26.157,02	NA	Antihipertensi tunggal nifedipin paling <i>cost-effective</i> dengan nilai ACER sebesar Rp26.157,02; sedangkan pada terapi kombinasi antihipertensi yang paling <i>cost-effective</i> adalah nifedipin + metildopa dengan nilai ACER Rp160.453,49.
	Metildopa	5	100	110.812,5	110.812,50		
	Nifedipin GITS	1	100	149.475,00	149.475		
	Kombinasi nifedipin + metildopa	58	84,5	135.583,2	160.453,49		
	Kombinasi nifedipin + nifedipin GITS	1	100	174.245,7	174.245,7		
	Kombinasi nifedipin GITS + metildopa	10	90	260.287,5	289.208,33		
	Kombinasi nifedipin GITS + nifedipin + metildopa	7	85,7	285.058,2	332.623,34		
Andriani dkk. (2023) [5]	Nifedipin	33	45 (TD) 73 (LOS)	3.399.797	74.796 (TD) 46.747 (LOS)	NA	Monoterapi nifedipin sangat <i>cost-effective</i> berdasarkan <i>outcome</i> tekanan darah dengan nilai ICER sebesar Rp3.258 dan berdasarkan <i>outcome</i> LOS dengan nilai ICER sebesar -Rp6.041.
	Amlodipin	4	75 (TD) 75 (LOS)	3.496.077	46.614 (TD) 46.614 (LOS)		
	Metildopa	8	50 (TD) 88 (LOS)	3.310.548	66.211 (TD) 37.835 (LOS)		
	Kombinasi nifedipin + amlodipin	NA	NA	NA	NA	3.258 (TD) -6.041 (LOS)	
	Kombinasi metildopa + amlodipin					7.421 (TD) -14.842 (LOS)	

Keterangan:

ACER = *Average Cost-Effectiveness Ratio*

ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

LOS = *Length of Stay*

NA = *Not Available*

TD = *Tekanan Darah*

Pembahasan

Karakteristik Artikel

Informasi karakteristik artikel yang diperoleh (Tabel 1) menunjukkan bahwa terdapat sebanyak 4 artikel berasal dari beberapa lokasi penelitian yang berbeda dengan desain penelitian yang sama, yakni menggunakan metode *cross-sectional*. Penelitian *cross-sectional* atau potong lintang merupakan salah satu jenis penelitian dengan proses lama pengamatan data variabel bebas dan variabel terikat hanya dilakukan satu kali pada satu waktu, sehingga tidak ada tindak lanjut yang diberikan peneliti. Walaupun begitu, tidak semua subjek penelitian harus diobservasi pada waktu yang sama, namun variabel bebas dan terikat hanya dinilai satu kali saja. Studi ini akan menghasilkan prevalensi atau efek suatu fenomena dari variabel terikat yang dapat dihubungkan dengan faktor penyebab yang merupakan variabel bebas [11]. Jumlah referensi yang minim dalam penyusunan naskah ini disebabkan karena penelitian sejenis ini belum banyak dilakukan dan dipublikasikan pada jurnal nasional maupun internasional.

Analisis efektivitas-biaya merupakan salah satu jenis metode dalam kajian farmakoekonomi untuk menilai efektivitas biaya suatu pengobatan dengan menghitung perbedaan biaya dan *outcome* yang dihasilkan dari beberapa obat yang dibandingkan [12]. Dalam kajian farmakoekonomi ini dapat digunakan berbagai perspektif. Berdasarkan hasil analisis yang disajikan pada Tabel 1, diperoleh informasi bahwa seluruh penelitian dilaksanakan di rumah sakit, sehingga perspektif yang digunakan adalah perspektif *provider* dengan mengamati biaya medis langsung yang berasal dari data rekam medis dan catatan

keuangan atau administrasi keuangan pasien. Preeklamsia merupakan kelainan multisistem yang tidak hanya ditandai dengan kenaikan tekanan darah, tetapi juga kadar proteinuria pada pasien dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu [1]. Oleh karena itu, idealnya dalam menilai *outcome* dari pengobatan pada pasien preeklamsia tidak hanya dengan mengukur penurunan tekanan darah, tetapi juga kadar proteinuria pasien. Namun dalam penelitian ini, hanya penelitian yang dilakukan oleh Safitri dkk. [9] yang menilai *outcome* dari pengobatan pada pasien preeklamsia dengan mengamati penurunan tekanan darah serta kadar proteinuria.

Karakteristik Pasien Preeklamsia

Preeklamsia dapat dipicu oleh beberapa faktor risiko, antara lain riwayat preeklamsia sebelumnya, riwayat keluarga dengan preeklamsia, jarak antar kehamilan ≥ 10 tahun, nuliparitas dan/atau status kehamilan ganda, kondisi medis ibu sebelumnya seperti kelainan jantung bawaan, diabetes melitus, penyakit ginjal, hipertensi kronis, dan penyakit autoimun kronis; usia ibu ≥ 40 tahun, IMT ≥ 30 kg/m², depresi atau kecemasan pada ibu, teknologi reproduksi berbantuan, penyakit trofoblas gestasional, dan triploidi janin [7]. Berdasarkan hasil karakteristik pasien yang disajikan pada Tabel 2, ditemukan bahwa mayoritas pasien preeklamsia merupakan kelompok usia dewasa awal berusia antara 26-35 tahun. Usia seringkali dikaitkan dengan proses fisiologis tubuh yang mengalami peningkatan atau penurunan fungsi sebagaimana mestinya, sehingga usia dapat menjadi faktor yang memengaruhi status kesehatan seseorang, termasuk diantaranya status reproduksi, kehamilan, dan persalinan. Hal ini tidak sesuai dengan hasil

penelitian yang diperoleh Agustina dkk. [13] yang menemukan bahwa ibu hamil berusia < 20 tahun atau > 35 tahun berisiko 24 kali lebih rentan mengalami penyakit preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil yang menjalani kehamilan diusia antara 20-35 tahun. Hal ini disebabkan karena ibu hamil berusia dibawah 20 tahun cenderung mengalami perkembangan organ-organ reproduksi dengan fungsi fisiologis yang belum optimal serta keadaan emosi dan kejiwaan yang belum cukup matang, sehingga ibu belum siap untuk menjalani kehamilan [14]. Seiring bertambahnya usia, ibu yang menjalani kehamilan pada usia diatas 35 tahun lebih rentan mengalami kelemahan secara fisik disertai perubahan pada jaringan ikat dan alat reproduksi, serta jalan lahir yang tidak lentur lagi, sehingga memicu terjadinya preeklamsia [15].

Diagnosis preeklamsia ditegakkan pada ibu hamil yang menjalani kehamilan ≥ 20 minggu. **Tabel 2** menunjukkan bahwa kejadian preeklamsia terjadi pada usia kehamilan yang memasuki trimester tiga dengan usia kandungan berkisar antara 28-43 minggu. Beberapa penelitian lain juga melaporkan bahwa mayoritas penyakit preeklamsia menyerang ibu hamil yang memasuki usia kehamilan trimester ketiga. Penyakit ini mayoritas menyerang ibu hamil yang menjalani usia kehamilan ≥ 34 minggu [16]. Usia kehamilan memiliki hubungan bermakna dengan kejadian preeklamsia berat di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dengan pasien berisiko 0,244 kali mengalami preeklamsia berat pada usia kehamilan mencapai ≥ 34 minggu dibandingkan dengan usia kehamilan < 34 minggu [17]. Kejadian ini dikaitkan dengan sebuah teori yang menyebutkan bahwa bertambahnya usia kehamilan akan meningkatkan risiko terjadinya proses iskemia tempat implantasi plasenta yang dapat memicu terjadinya preeklamsia [18]. Kejadian preeklamsia pada usia kehamilan ≥ 34 minggu merupakan kasus yang seringkali ditemukan akibat kumpulan antara ketidaksesuaian metabolisme janin untuk tumbuh dan berkembang, serta suplai dari ibu akibat iskemia plasenta [17].

Multigravida merupakan status kehamilan dari wanita yang telah merasakan kehamilan dan proses melahirkan lebih dari satu kali [19]. Data karakteristik pasien yang disajikan pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa pasien preeklamsia didominasi pada status kehamilan multigravida. Sebuah penelitian di RSU Parama Sidhi Singaraja memperoleh hasil bahwa sebanyak 34 dari 46 pasien preeklamsia (73,9%) termasuk dalam status kehamilan multigravida [13]. Hasil ini juga didukung dengan sebuah penelitian di Puskesmas Kencong Jember yang menemukan bahwa 19 dari 23 pasien preeklamsia (82,61%) termasuk dalam status kehamilan multigravida [20]. Sebuah teori imunologik juga menjelaskan keterkaitan antara status kehamilan dengan kejadian preeklamsia. Risiko preeklamsia meningkat ketika terjadi gangguan pembentukan *blocking antibody* terhadap plasenta yang bersifat antigenik, seperti pada kehamilan pertama kali akibat terpapar vili korionik atau pada kehamilan multigravida yang hamil dengan pasangan baru. Menurut teori ini, ibu hamil dengan status primigravida lebih rentan mengidap penyakit preeklamsia jika dibandingkan dengan ibu hamil dengan status multigravida. Hal ini disebabkan karena pada umumnya preeklamsia timbul pada wanita yang pertama kali terpapar vilus korion. Namun pada kondisi tertentu dimana multigravida yang hamil dengan pasangan baru, atau multigravida yang memiliki riwayat preeklamsia pada kehamilan pertama, serta ada riwayat keturunan preeklamsia dapat berpotensi besar mengalami

preeklamsia [21]. Preeklamsia yang terjadi pada status kehamilan multigravida dapat disebabkan oleh penurunan fungsi sistem reproduksi dan peregangan rahim yang terjadi secara berlebihan, sehingga memicu terjadinya iskemia yang dapat menginduksi preeklamsia [22].

Pasien preeklamsia kategori berat seringkali mengalami perburukan penyakit yang mengakibatkannya harus menjalani serangkaian proses rawat inap di rumah sakit. Hal ini didukung dengan hasil penelitian pada **Tabel 2**, bahwa mayoritas pasien preeklamsia yang menjalani rawat inap di rumah sakit adalah pasien preeklamsia berat. Menurut *Queensland Clinical Guidelines* [17], pasien preeklamsia terbagi menjadi 2 kategori, yaitu pasien preeklamsia ringan sampai sedang, dan pasien preeklamsia berat. Preeklamsia ringan sampai sedang ditandai dengan hasil pengukuran tekanan darah pasien yang menunjukkan angka $\geq 140/90$ mmHg, sedangkan pasien preeklamsia berat ditandai dengan hasil pengukuran tekanan darah yang menunjukkan angka $\geq 160/110$ mmHg. Tingginya tekanan darah pada ibu hamil tentu akan menimbulkan perburukan penyakit hingga terjadinya komplikasi penyakit tertentu yang tidak diharapkan, jika pasien tidak ditangani dengan cepat dan tepat.

Analisis Efektivitas-Biaya Terapi Antihipertensi pada Pasien Preeklamsia

Analisis efektivitas-biaya bertujuan untuk menilai rasio atau perbandingan antara manfaat kesehatan dan sumber daya yang digunakan dalam program pelayanan kesehatan, sehingga pemegang kebijakan dapat memilih alternatif pengobatan terbaik yang tersedia. Hasil dari analisis ini digambarkan dalam rasio, baik dengan menggunakan *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) atau menggunakan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). ACER digunakan untuk menggambarkan total biaya dari suatu intervensi kesehatan yang kemudian dibagi dengan *outcome* klinis pasien. ACER digambarkan sebagai berapa rupiah per-*outcome* klinis spesifik yang dihasilkan dan tidak tergantung dari pembandingnya, sedangkan ICER merupakan rasio perbedaan antara biaya dari 2 alternatif pengobatan yang tersedia dengan perbedaan efektivitas antar alternatif pengobatan. Perhitungan ICER dapat dilakukan menggunakan persamaan (1) berikut:

$$ICER = \frac{\Delta \text{biaya}}{\Delta \text{efektivitas}} = \frac{\text{biaya obat baru} - \text{biaya pembanding}}{\text{efektivitas obat baru} - \text{efektivitas obat pembanding}} \quad (1)$$

Hasil interpretasi ICER berbeda dengan ACER. Nilai ICER digunakan untuk menunjukkan biaya yang diperlukan dalam mencapai peningkatan satu unit *outcome* relatif terhadap pembandingnya [23].

Informasi yang diperoleh dari hasil studi pada **Tabel 3** menunjukkan bahwa penggunaan monoterapi obat antihipertensi yang paling *cost-effective* diberikan pada pasien preeklamsia adalah nifedipin. Hasil ini dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan oleh Chambali dkk. [6], Safitri dkk. [9], Pambudi dkk. [10], dan Andriani dkk. [5]. Penelitian yang dilakukan oleh Chambali dkk. [6] di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dengan membandingkan penggunaan obat antihipertensi tunggal dan kombinasi terhadap 62 pasien preeklamsia menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi nifedipin sangat *cost-effective* dengan nilai ACER pada tekanan darah sistol sebesar

Rp57,47 dan nilai ACER pada tekanan darah diastol sebesar Rp150,40.

Penelitian Safitri dkk. [9] mendukung hasil penelitian dari Chambali dkk. [6]. Penelitian Safitri dkk. [9] juga melaporkan bahwa penggunaan obat nifedipin di RSUD H. Abdul Manap Jambi selama tiga tahun berturut-turut sangat *cost-effective* dengan nilai ACER pada tahun 2016 terhadap 25 sampel sebesar Rp6.948, tahun 2017 terhadap 23 sampel sebesar Rp7.035, dan tahun 2018 terhadap 19 sampel sebesar Rp8.572. Meskipun metildopa menjadi obat yang paling banyak digunakan dalam penelitian ini, yaitu sebanyak 40 pasien (59,70%), namun berdasarkan data efektivitas pengobatan diketahui bahwa nifedipin menjadi obat yang paling efektif diberikan pada pasien preeklamsia dibandingkan dengan penggunaan metildopa dengan nilai persentase efektivitas pada tahun 2016 sebesar 72,73%, tahun 2017 sebesar 77,78%, dan pada tahun 2018 sebesar 71,43% [9].

Hasil penelitian Pambudi dkk. [10] menyebutkan bahwa penggunaan monoterapi nifedipin paling *cost-effective* terhadap 100 sampel pasien preeklamsia di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan nilai ACER yang diperoleh sebesar Rp26.157,02. Data karakteristik pasien yang paling mendominasi dalam penelitian ini adalah pasien preeklamsia yang masuk dalam kategori dewasa awal berusia antara 26-35 tahun sebanyak 51 orang (51%), tingkat pendidikan SMA sebanyak 61 orang (61%), usia kehamilan memasuki trimester 3 dengan usia berkisar antara 36-43 minggu sebanyak 72 orang (72%), pasien dengan kategori preeklamsia berat sebanyak 71 orang (71%), tekanan darah diatas 120/80 mmHg sebanyak 52 orang (52%), dan lama rawat inap berkisar antara 2-4 hari sebanyak 74 orang (74%).

Penelitian Andriani dkk. [5] yang membandingkan penggunaan antihipertensi nifedipin dengan metildopa dan amlodipin terhadap 45 sampel pasien preeklamsia di RSUD Sleman menunjukkan bahwa obat antihipertensi nifedipin paling *cost-effective* berdasarkan *outcome* tekanan darah pasien dengan nilai ICER sebesar Rp3.258 dan berdasarkan *outcome* LOS dengan nilai ICER sebesar -Rp6.041. Karakteristik pasien yang paling mendominasi dalam penelitian ini, antara lain pasien berusia antara 20-35 tahun sebanyak 23 orang (51%) dengan status tanpa komorbid sebanyak 39 orang (87%), obat yang paling banyak digunakan adalah nifedipin sebanyak 33 orang (73%), dan lama rawat inap selama dua dan tiga hari masing-masing sebanyak 15 orang (33,33%). Meskipun nifedipin paling banyak digunakan pada pasien, namun diketahui bahwa dalam penelitian ini amlodipin menjadi obat dengan nilai efektivitas yang paling tinggi dalam menurunkan tekanan darah pasien, yaitu sebesar 75%. Adapun metildopa dilaporkan sebagai obat antihipertensi paling efektif dibandingkan nifedipin maupun amlodipin jika ditinjau dari LOS pasien dengan nilai persentase sebesar 88%. Namun, hal ini tidak bisa dijadikan sebagai parameter dalam menilai efektivitas suatu pengobatan, karena pasien preeklamsia yang menjalani rawat inap tidak hanya dengan diagnosis utama preeklamsia, tetapi juga dengan penyakit penyerta lainnya, sehingga lama rawat inap pasien dengan komorbid akan berbeda dengan pasien tanpa komorbid [5].

Jumlah sampel yang digunakan dalam analisis pada **Tabel 2** tidak proporsional dan representatif untuk menggambarkan hasil AEB dari masing-masing penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia. Keterbatasan jumlah sampel yang

tersedia pada *database* menyebabkan data yang diperoleh sangat minim, sehingga perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai efektivitas-biaya penggunaan obat antihipertensi pada pasien preeklamsia dengan target populasi yang lebih spesifik dan jumlah sampel yang memadai. Penggunaan obat bisoprolol yang dikombinasikan dengan nifedipin pada pasien preeklamsia dalam penelitian Chambali dkk. [6] juga tidak rasional. Hal ini disebabkan karena penggunaan obat bisoprolol bukan merupakan terapi antihipertensi yang direkomendasikan oleh para ahli pada pasien preeklamsia [7].

Nifedipin merupakan *first line* dari pengobatan antihipertensi pada pasien preeklamsia. Nifedipin termasuk dalam kategori CCB disubkelas *dihydropyridine*. Obat ini digunakan sebagai obat antihipertensi dan antiangina. *Food and Drug Administration* (FDA) menyebutkan bahwa nifedipin dapat digunakan sebagai obat *off-label* pada hipertensi berat selama kehamilan dan hipertensi pasca melahirkan. Nifedipin menghambat masuknya ion kalsium yang masuk melalui saluran berpintu tegangan dengan memblokir saluran kalsium tipe L yang bergantung pada tegangan pada otot polos pembuluh darah dan sel miokard. Penurunan kalsium intraseluler mengurangi resistensi pembuluh darah arteri perifer dan dilatasi arteri koroner, sehingga menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik dan peningkatan pengiriman oksigen miokard. Dengan demikian, nifedipin memiliki sifat hipotensi dan antianginal [24].

Efektivitas nifedipin sebagai obat antihipertensi pada pasien preeklamsia dibuktikan dengan penelitian oleh Kurniawan dkk. [25] yang menemukan bahwa penggunaan nifedipin lebih efektif dibandingkan metildopa dengan hasil rerata tekanan arteri subjek yang menerima nifedipin sebesar $99,44 \pm 10,15$ mmHg dibandingkan dengan pasien yang menggunakan metildopa memiliki hasil rerata tekanan arteri sebesar $106,22 \pm 7,65$ mmHg ($p < 0,05$). Hasil ini didukung oleh penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) yang dilakukan Fakhir *et al.* [26] dengan membandingkan penggunaan tablet nifedipin dengan tablet metildopa dalam pengendalian hipertensi akibat kehamilan ringan hingga sedang. Fakhir *et al.* [26] menemukan bahwa kelompok nifedipin memiliki nilai efektivitas pengobatan sebesar 98,3% dibandingkan dengan kelompok metildopa dengan efektivitas sebesar 93,2%. Adapun penelitian yang dilakukan oleh Widayani dkk. [27] terhadap 56 pasien preeklamsia di RSUD Tidar Magelang menilai profil keamanan obat metildopa dan nifedipin berdasarkan kejadian efek samping berupa hipotensi juga menemukan bahwa tidak terjadi hipotensi pada kedua kelompok pasien yang menggunakan obat tersebut, sehingga obat metildopa maupun nifedipin aman diberikan pada pasien preeklamsia.

Penggunaan antihipertensi kombinasi pada pasien preeklamsia dilakukan jika monoterapi yang diberikan tidak menunjukkan perbaikan klinis terhadap penurunan tekanan darah, sehingga obat antihipertensi lainnya dapat ditambahkan dengan tujuan untuk memperoleh efektivitas pengobatan yang lebih baik. Terapi kombinasi juga dapat digunakan pada pasien preeklamsia berdasarkan tingkat keparahan penyakit yang dialami pasien [7]. Hal ini sejalan dengan penelitian Pambudi dkk. [10] yang menyebutkan bahwa penggunaan antihipertensi kombinasi yang paling *cost-effective* adalah nifedipin kombinasi metildopa dengan nilai ACER sebesar Rp160.453,49. Penelitian Chambali dkk. [6] juga mendukung hasil penelitian Pambudi dkk. [10]. Chambali dkk. [6]

menemukan bahwa penggunaan antihipertensi kombinasi yang paling banyak diberikan kepada pasien preeklamsia adalah nifedipin kombinasi metildopa dengan nilai ACER sebesar Rp187,81 pada tekanan darah sistol, dan nilai ACER sebesar Rp306,26 pada tekanan darah diastole.

Metildopa termasuk kedalam golongan obat agonis reseptor alfa yang bekerja di sistem saraf pusat, dan digunakan dalam pengobatan hipertensi. Sejak diperkenalkan pada tahun 1960, obat ini menjadi obat antihipertensi terkemuka, namun penggunaannya telah menurun secara signifikan digantikan oleh obat alternatif yang lebih dapat ditoleransi. Obat ini masih digunakan di negara-negara berkembang karena biayanya yang lebih rendah. Metildopa juga berguna pada kehamilan karena tidak memiliki efek teratogenik [28]. Alfa-metildopa diubah menjadi metil norepinefrin secara sentral untuk menurunkan aliran keluar adrenergik melalui aksi agonis alfa-2 dari sistem saraf pusat yang menyebabkan penurunan resistensi perifer total dan penurunan tekanan darah sistemik. Aktivitas agonistik alfa-2 tidak mempengaruhi curah jantung atau aliran darah ginjal, sehingga metildopa memiliki keuntungan dapat digunakan pada pasien hipertensi dengan insufisiensi ginjal [29].

Efektivitas antihipertensi kombinasi nifedipin dengan metildopa dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari dkk. [30] yang membandingkan efektivitas penggunaan antara monoterapi nifedipin dengan antihipertensi kombinasi nifedipin dengan metildopa pada pasien preeklamsia di RSUD Panembahan Senopati Bantul. Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas monoterapi nifedipin dibandingkan dengan kombinasi nifedipin dengan metildopa ($p = 0,006$) dan terdapat hubungan yang signifikan antara monoterapi nifedipin dengan kombinasi nifedipin dan metildopa ($p = 0,015$) dengan nilai OR = 7,2 yang berarti penggunaan monoterapi nifedipin memiliki peluang 7,2 kali tidak tercapainya target tekanan darah dibandingkan dengan obat kombinasi nifedipin dengan metildopa [30]. Namun, penggunaan antihipertensi kombinasi pada pasien preeklamsia tentu harus berdasarkan pertimbangan dokter terhadap kondisi klinis pasien.

Kesimpulan

Nifedipin menjadi obat antihipertensi tunggal yang paling *cost-effective* digunakan pada pasien preeklamsia, sedangkan pada terapi kombinasi antihipertensi adalah kombinasi nifedipin dengan metildopa. Pasien preeklamsia kategori ringan sampai sedang dapat diberikan terapi metildopa, sedangkan nifedipin dapat diberikan pada preeklamsia ringan sampai sedang dan berat. Oleh karena itu, pasien preeklamsia disarankan untuk menggunakan obat antihipertensi nifedipin dan/atau metildopa sesuai dengan tingkat keparahan preeklamsia yang diderita pasien.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Kemendikbudristek) yang telah memberikan bantuan dana pendidikan melalui skema Beasiswa Unggulan.

Referensi

- [1] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May 20;145(S1):1–33. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
- [2] World Health Organization. Maternal Mortality [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
- [3] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2022. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan RI; 2023.
- [4] Sekretariat Nasional SDGs. Kehidupan Sehat dan Sejahtera [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://sdgs.bappenas.go.id/17-goals/goal-3/>
- [5] Andriani Y, Hidiyaningtyas L, Utami NW. Analisis Efektivitas Biaya (Cost Effectiveness Analysis) Monoterapi pada Pasien Preeklampsia di Rsud Sleman. *Media Ilmu Kesehat.* 2023 Dec 9;12(3):269–78. doi: <https://doi.org/10.30989/mik.v12i3.1234>
- [6] Chambali MA, Meylina L, Rusli R. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Preeklampsia di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Periode 2018. In: *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences.* 2019. p. 32–7. doi: <https://doi.org/10.25026/mpc.v10i1.358>
- [7] Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and Pregnancy. Brisbane: Queensland Health; 2021.
- [8] Kementerian PPN. Peta Jalan SDGs Indonesia Menuju 2023. Jakarta: Kementerian Perencanaan Pembangunan Nasional; 2017.
- [9] Safitri WW, Dewi R, Sutrisno D. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Metildopa Dibandingkan dengan Nifedipine pada Pasien Preeklampsia Rawat Inap Di RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi. *J Farm Udayana.* 2021 Dec 31;10:126–30. doi: <https://doi.org/10.24843/JFU.2021.v10.i02.p03>
- [10] Pambudi RS, Jannah DM, Khusna K. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Pengobatan Pasien Preeklampsia di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2021. *Pharmaqueous J Ilm Kefarmasian.* 2022;4(2):1–10. doi: <https://dx.doi.org/10.36760/jp.v4i2.408>
- [11] Nursalam. Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan. 2nd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009. 1–15 p.
- [12] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
- [13] Agustina K, Ningrum P, Lutfiana I. Faktor Resiko Kejadian Preeklampsia pada Ibu Bersalin di RSU Parama Sidhi Singaraja. *Midwinerslion.* 2023;8:20–5. doi: <https://doi.org/10.52073/midwinerslion.v8i1.278>
- [14] Najati N, Gojazadeh M. Maternal and Neonatal Complications in Mothers Aged Under 18 Years. *Patient Prefer Adherence.* 2010 Jul;4:219–22. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S11232>
- [15] Yogi ED, Hariyanto, Elfrida S. Hubungan Antara Usia dengan Preeklampsia pada Ibu Hamil di Poli KIA RSUD Kefamenanu Kabupaten Timor Tengah Utara. *J Delima Harapan.* 2014;3(2):10–9.

- [16] Izza N, Kusdiyah E, Maharani C. Gambaran Karakteristik dan Faktor Risiko Preeklampsia di Puskesmas Kota Jambi Tahun 2017-2021. *J Med Stud*. 2023 Jan 6;2(2):38–60. doi: <https://doi.org/10.22437/joms.v2i2.23251>
- [17] Sitohang YMR, Ismansyah I, Siregar N. Hubungan Usia Kehamilan, Riwayat Abortus dan Paritas terhadap Kejadian Preeklampsia Berat di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Tahun 2022. *J Skala Kesehat*. 2023 Feb 14;14(1):57–65. doi: <https://doi.org/10.31964/jsk.v14i1.379>
- [18] Manuaba IBG. Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan, Dan KB. Jakarta: EGC; 2012.
- [19] KBBI. Multigravida [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/multigravida>
- [20] Pattipeilohy F, Parti DD, Firdaus J, Sakinah EN, Cahyana NW, Fatmawati H. Hubungan Antara Faktor Risiko dengan Kejadian Preeklampsia di Puskesmas Kencong Jember. *Jember Med J*. 2023 May 24;2(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.19184/jmj.v2i1.299>
- [21] Keman K. Patomekanisme Preeklampsia Terkini. Malang: Brawijaya University Press; 2014.
- [22] Ekasari T, Natalia MS. Deteksi Dini Preeklamsi dengan Antenatal Care. 1st ed. Takalar: Yayasan Ahmar Cendekia Indonesia; 2019.
- [23] Andayani TM. Farmakoekonomi: Prinsip Dan Metodologi. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2013.
- [24] Khan KM, Patel JB, Schaefer TJ. Nifedipine [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052/>
- [25] Kurniawan G, Wati H, Annisa R. Perbedaan Efektivitas Terapi Antihipertensi Nifedipin dan Metildopa pada Pasien Preeklamsia di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh. *J Ilm Farm*. 2023 Dec 30;19(2):161–8. doi: <https://doi.org/10.20885/jif.vol19.iss2.art14>
- [26] Fakhir N, Masood H, Khanum W, Faisal J, Kanwal S, Afridi N. A Comparison of Tablet Nifedipine with Tablet Methyldopa in Controlling Mild to Moderate Pregnancy Induced Hypertension (PIH). *Pakistan J Med Heal Sci*. 2020;14(3):1469–1471.
- [27] Widayani SS, Rahmawati F, Yasin NM. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Nifedipin Dengan Metildopa Dalam Mengontrol Tekanan Darah Pasien Preeklamsia. *Maj Farm*. 2022 Oct 10;18(3):247. doi: <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i3.64894>
- [28] Molvi SN, Mir S, Rana VS, Jabeen F, Malik AR. Role of Antihypertensive Therapy in Mild to Moderate Pregnancy-Induced Hypertension: A Prospective Randomized Study Comparing Labetalol with Alpha methyldopa. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jun 15;285(6):1553–62. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2205-2>
- [29] Gupta M, Al Khalili Y. Methyldopa [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551671/>
- [30] Sari A, Pertiwi WU, Baroroh F. Comparison Effectiveness of Use Antihypertensive in Preeclampsia Patient in RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Pharmaciana*. 2023 Jul 26;13(2):197. doi: <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v13i2.23603>