

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian yang dilakukan oleh Raden M.Febriyanti dkk (2014) dengan judul “Analisis Farmakoekonomi Sainifikasi 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 10 orang sampel yang menggunakan jamu saintifik antihiperurisemia, didapatkan hasil bahwa jamu saintifik anti hiperurisemia dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata sebesar 32,91%, sedangkan terapi dengan menggunakan allopurinol kadar asam urat meningkat sebesar 7,69%. Hasil dari paired sample t test menunjukkan penurunan kadar asam urat pada terapi menggunakan jamu saintifik antihiperurisemia memberikan hasil yang signifikan, sedangkan pada terapi menggunakan allopurinol menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa terapi menggunakan jamu saintifik antihiperurisemia sangat berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat. Biaya yang dikeluarkan untuk jamu saintifik antihiperurisemia sebesar Rp 377,5/hari, allopurinol sebesar Rp 125/hari.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian terdahulu adalah variabel yang digunakan, yaitu kadar gula darah. Metode pengumpulan data menggunakan data rekamedis dan wawancara kepada pasien. Kemudian perbedaan lainya adalah analisis data. Pada penelitian ini penulis menggunakan konsep evaluasi *Cost Effectiveness Analysis* (CEA) dengan menghitung rasio antara total biaya (*cost*) yang dikeluarkan dengan *output* (efektifitas) penurunan kadar asam urat.

B. Landasan Teori

1. Hiperurisemia

Hiperurisemia yaitu peningkatan kadar asam urat serum di atas nilai normal pada laki-laki > 7 mg/dl dan pada perempuan > 6 mg/dl. Kadar normal asam urat untuk laki-laki yaitu 7 mg/dl, sedangkan untuk perempuan yaitu 6 mg/dl (Misnadiarly, 2007).

Penyebab hiperurisemia dapat digolongkan menjadi dua yaitu:

- a. Adanya defek (kelainan) metabolik, sehingga sintesis asam urat menjadi berlebihan dan bersifat abnormal, peningkatan biosintesis asam urat tersebut terjadi karena adanya perubahan genetik sehingga mekanisme kontrol sintesis purin menjadi terganggu.
- b. Faktor genetik, proses biokimiawi juga ikut berperan pada penyakit hiperurisemia yang berhubungan dengan metabolisme purin ini. Karena itu hiperurisemia digolongkan sebagai penyakit gangguan metabolisme purin bawaan, sebagai akibat kekurangan enzim Hipoxantin-Guanin Phospho Ribosil-Transferase (HGPRT) (Misnadiarly, 2007).

Faktor risiko yang menyebabkan orang terserang penyakit asam urat adalah usia, asupan senyawa purin berlebihan, konsumsi alkohol berlebih, kegemukan (obesitas), kurangnya aktivitas fisik, hipertensi dan penyakit jantung, obat-obatan tertentu (terutama diuretika) dan gangguan fungsi ginjal. Peningkatan kadar asam urat dalam darah, selain menyebabkan gout, menurut suatu penelitian merupakan salah satu prediktor kuat terhadap kematian karena kerusakan kardiovaskuler. Hal ini dipengaruhi oleh kurangnya kesadaran masyarakat yang kurang memperhatikan kesehatannya seperti masih banyaknya masyarakat yang mengkonsumsi makanan tanpa memperhatikan kandungan dari makanan tersebut (Di, Bahteramas, Sulawesi, & Tahun, 2018).

Asam urat secara normal merupakan hasil akhir metabolisme purin, baik purin yang berasal dari bahan makanan maupun dari pemecahan asam nukleat. Senyawa ini sukar larut air, tapi dalam darah, asam urat terlarut dalam bentuk natrium urat, sementara dalam saluran kemih urat tetap

dijumpai dalam bentuk asam urat. Bentuk garamnya terlarut pada kondisi pH >7 (lingkungan basa). Purin merupakan senyawa nukleotida. Senyawa ini memiliki peran luas pada berbagai proses biokimia tubuh. Bersama asam amino, nukleotida merupakan unit dasar proses biokimiawi penurunan sifat genetik. Nukleotida merupakan unit protein yang dibutuhkan untuk ekspresi informasi genetik. Jenis nukleotida yang paling dikenal karena perannya itu adalah purin dan pirimidin. Keduanya berperan dalam sintesa DNA dan RNA. Dalam makanan, purin terdapat dalam bentuk nukleoprotein. Di usus, asam nukleat dibebaskan dari nukleoprotein oleh enzim. Selanjutnya asam nukleat ini akan diubah menjadi mononukleotida. Mononukleotida dihidrolisis menjadi nukleosida yang langsung dapat diserap tubuh dan sebagian dipecah menjadi purin dan pirimidin. Selanjutnya di dalam hati, purin diangkut dan teroksidasi menjadi asam urat. Enzim penting pada pembentukan asam urat adalah Xantin Oksidase yang aktif bekerja pada usus halus, hati dan ginjal. Dengan demikian pembentukan asam urat tergantung dari metabolisme purin dan fungsi enzim Xantin-Oksidase (Watermarking *et al.*, 2017).

Pada orang normal, jumlah asam urat berkisar 1000 mg dengan kecepatan metabolisme (turn over) 600 mg/hari. Kandungan normal natrium urat di dalam serum <7 mg/dl. Berdasarkan hasil penelitian laboratorium klinis, kadar asam urat normal wanita 2,4-5.7 mg/dl dan untuk pria lebih tinggi yaitu 3,4- 7.0 mg/dl. Pada anak kadar asam urat berkisar antara 3,0-4.0 mg/dl dan setelah pubertas pada pria mencapai 5.2 mg/dl. Di dalam tubuh, asam urat diabsorpsi melalui mukosa usus dan diekskresikan melalui urine. Pada manusia, sebagian besar purin dari makanan langsung diubah menjadi asam nukleat tanpa terlebih dahulu bergabung dengan asam nukleat tubuh. Dengan demikian bahan pembentuk purin tersedia dalam jumlah mencukupi dan purin bebas dari makanan tak berfungsi sebagai pembentuk asam urat. Sekitar dua per tiga asam urat yang diproduksi dibuang melalui ginjal dan sisanya melalui saluran cerna. Pada orang normal, 18-20% asam urat hilang dipecah oleh bakteri menjadi karbon-

dioksida dan amonia di usus dan dikeluarkan melalui tinja (Watermarking *et al.*, 2017).

Peningkatan produksi asam urat terjadi akibat meningkatnya kecepatan biosintesa purin pada proses pembentukan DNA dan RNA. Hal ini terjadi disebabkan gangguan produksi enzim yaitu kekurangan enzim Hipoxantin guanine fosforibosil transferase (HGPRT) dan kelebihan enzim Fosforibosil Piro Fosfatase (PRPP) sehingga terjadi kelainan metabolisme purin (*inborn errors of purin metabolism*). Produksi asam urat dibantu oleh enzim Xantin Oksidase dengan efek samping menghasilkan radikal bebas. Kekurangan enzim HGPRT dapat menyebabkan akumulasi PRPP dan penggunaan enzim PRPP untuk inhibisi umpan balik menurun sehingga semua hipoxantin akan digunakan untuk memproduksi asam urat. Selain itu aktivitas berlebih enzim PRPP akan menyebabkan pembentukan nukleotida asam guanilat (GMP) dan Adenilat deaminase (AMP) menurun sehingga menstimulasi proses inhibisi umpan balik yang akibatnya meningkatkan proses pembentukan asam urat. Keadaan ini ditemukan pada mereka yang memiliki kelainan genetik. Peningkatan produksi asam urat juga bisa dipicu asupan makanan kaya protein dan purin atau asam nukleat berlebihan seperti jeroan, makanan laut, kaldu kental dan lain-lain serta hasil pemecahan sel yang rusak akibat obat tertentu. Penguraian purin terlalu cepat akibat olahraga berlebihan dan kelainan darah (hemolisis) juga menyebabkan tingginya kadar asam urat. Di dalam tubuh, terdapat enzim urikinase untuk mengoksidasi asam urat menjadi alotinin yang mudah dibuang. Kalau terjadi gangguan enzim ini akibat stress atau penuaan maka terjadi hambatan pembuangan asam urat sehingga kadar asam urat darah meningkat.

Tujuan terapi anti hiperurisemia adalah untuk menurunkan kadar asam urat. Penanganan hiperurisemia dapat dilakukan secara farmakologi dan non farmakologi. Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan mengubah pola hidup menjadi lebih sehat. Antihiperurisemia yang dapat

digunakan adalah NSAID, COX 2 inhibitor, colchisin, steroid, allopurinol dan urikosurik (Johnstone, 2008).

a. NSAID

NSAID merupakan terapi lini pertama yang efektif untuk pasien yang mengalami serangan hiperurisemia akut. Hal terpenting yang menentukan keberhasilan terapi bukanlah pada NSAID yang dipilih melainkan pada seberapa cepat terapi NSAID mulai diberikan. NSAID harus diberikan dengan dosis sepenuhnya (full dose) pada 24- 48 jam pertama atau sampai rasa nyeri hilang. Dosis yang lebih rendah harus diberikan sampai semua gejala reda. NSAID biasanya memerlukan waktu 24- 48 jam untuk bekerja, walaupun untuk menghilangkan secara sempurna semua gejala gout biasanya diperlukan 5 hari terapi. Pasien gout sebaiknya selalu membawa persediaan NSAID untuk mengatasi serangan akut. NSAID yang biasa digunakan adalah indometsin, naproxen, piroxicam dan diklofenak.

b. COX-2 inhibitor

COX- 2 inhibitor mempunyai resiko efek samping gastrointestinal bagian atas yang lebih rendah disbanding NSAID non- selektif. CSM menganjurkan untuk tidak meresepkan COX- 2 inhibitor untuk pasien dengan penyakit iskemik, serebrovaskuler atau gagal jantung menengah dan berat. Untuk semua pasien, resiko gastrointestinal dan kardiovaskuler harus dipertimbangkan sebelum meresepkan golongan obat COX- 2 inhibitor ini. Contoh obatnya adalah etoricoxib dan rofecoxib.

c. Colchicine

Colchicine merupakan terapi spesifik dan efektif untuk serangan akut. Namun, dibanding NSAID kurang populer karena mula kerjanya (onset) lebih lambat dan efek samping lebih sering dijumpai. Untuk menghindari efek toksik, pemberian colchicine tidak boleh diulang dalam 3 hari jika sebelumnya telah digunakan. Bila terdapat gangguan fungsi hati dan ginjal, dosis obat harus diturunkan.

d. Steroid

Obat ini bisa diberikan bila ada kontraindikasi penggunaan colchicin dan NSAID. Steroid sistemik juga dapat digunakan untuk serangan akut. Obat ini memerlukan 12 jam untuk dapat bekerja dan durasi terapi yang dianjurkan adalah 1- 3 minggu. Contoh obatnya yaitu prednison, metilprednison dan triamcinolon.

e. Allopurinol

Allopurinol menurunkan produksi asam urat dengan cara menghambat enzim xantin oksidase. Allopurinol tidak aktif tetapi 60- 70% obat ini mengalami konversi di hati menjadi metabolit aktif oksipurinol. Waktu paruh allopurinol berkisar antara 2 jam dan oksipurinol 12- 30 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Oksipurinol diekskresikan melalui ginjal bersama dengan allopurinol dan ribosida allopurinol, metabolit utama ke dua. Respon terhadap allopurinol dapat dilihat sebagai penurunan kadar urat dalam serum pada 2 hari setelah terapi dimulai dan maksimum setelah 7- 10 hari. Allopurinol dapat memperpanjang durasi serangan akut atau mengakibatkan serangan lain sehingga allopurinol hanya diberikan jika serangan akut telah mereda terlebih dahulu. Efek samping dijumpai pada 3- 5% pasien sebagai reaksi alergi/hipersensitivitas. Sindrom toksisitas allopurinol termasuk ruam, demam, perburukan insufisiensi ginjal, vaskulitis dan kematian. Sindrom ini lebih banyak dijumpai pada pasien lanjut usia dengan insufisiensi ginjal dan pada pasien yang juga menggunakan diuretik tiazid. Erupsi kulit adalah efek samping yang paling sering, lainnya adalah hepatotoksik, nefritis interstisial akut dan demam. Reaksi alergi ini akan reda jika obat dihentikan. Jika terapi dilanjutkan, dapat terjadi dermatitis eksfoliatif berat, abnormalitas hematologi, hepatomegali, jaundice, nekrosis hepatik dan kerusakan ginjal.

f. Urikosurik

Kebanyakan pasien dengan hiperurisemia yang sedikit mengekskresikan asam urat dapat diterapi dengan obat urikosurik.

Urikoirik seperti probenesid (500 mg- 1g 2kali/hari) dan sulfinpirazon (100 mg 3- 4 kali/hari) merupakan alternative allopurinol, terutama untuk pasien yang tidak tahan terhadap allopurinol. Urikosurik harus dihindari pada pasien dengan nefropati urat dan yang memproduksi asam urat berlebihan. Obat ini tidak efektif pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk (klirens kreatinin <20- 30 mL/menit). Sekitar 5% pasien yang menggunakan probenesid jangka lama mengalami mual, nyeri ulu hati, kembung atau konstipasi. Ruam pruritis ringan, demam dan gangguan ginjal juga dapat terjadi. Salah satu kekurangan obat ini adalah ketidakefektifannya yang disebabkan karena ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, penggunaan salisilat dosis rendah secara bersamaan atau insufisiensi ginjal (Johnstone, 2008).

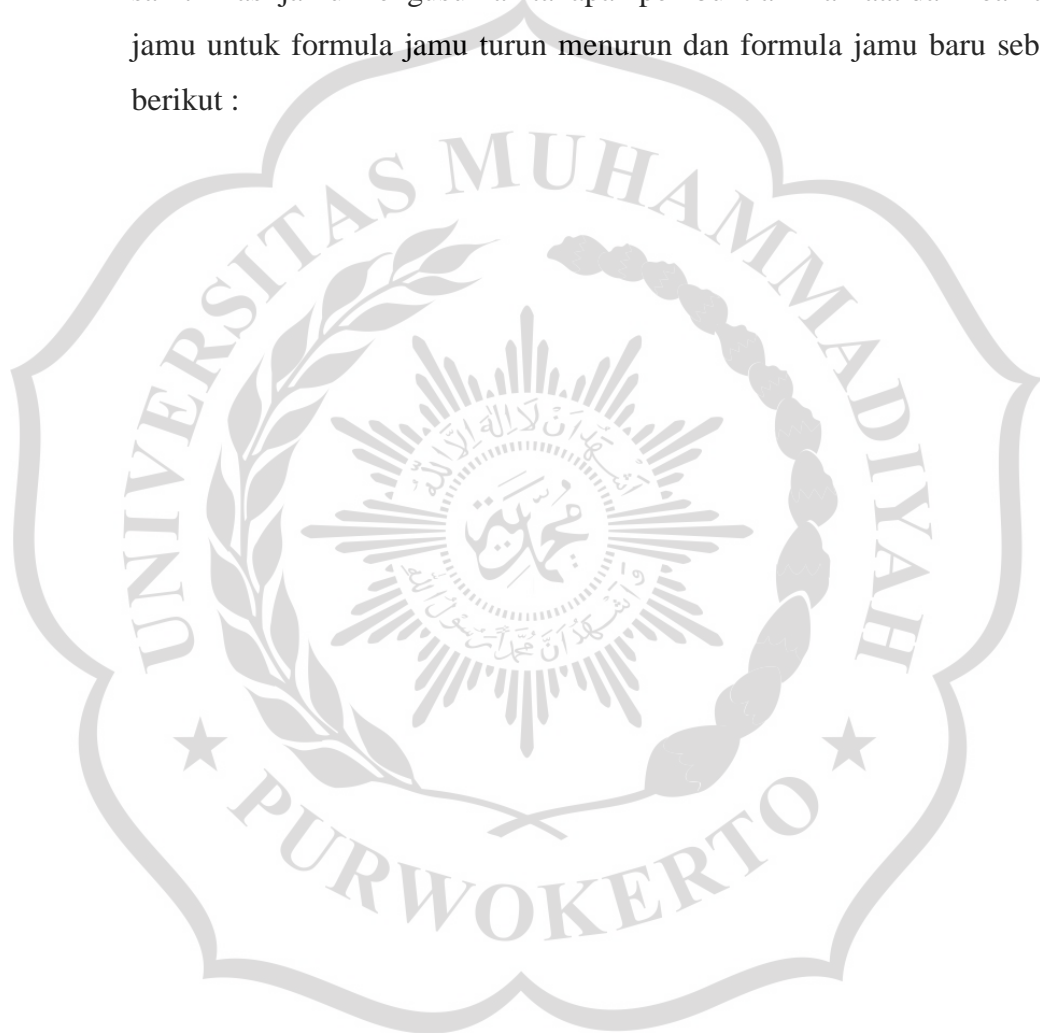
Terapi non- obat merupakan strategi esensial dalam penanganan gout. Gout adalah gangguan metabolik, yang dipengaruhi oleh diet, asupan alkohol, hiperlipidemia dan berat badan. Intervensi seperti istirahat yang cukup, penggunaan kompres dingin, modifikasi diet, mengurangi asupan alkohol dan menurunkan berat badan pada pasien yang kelebihan berat badan terbukti efektif (Johnstone, 2008).

2. Sainifik Jamu

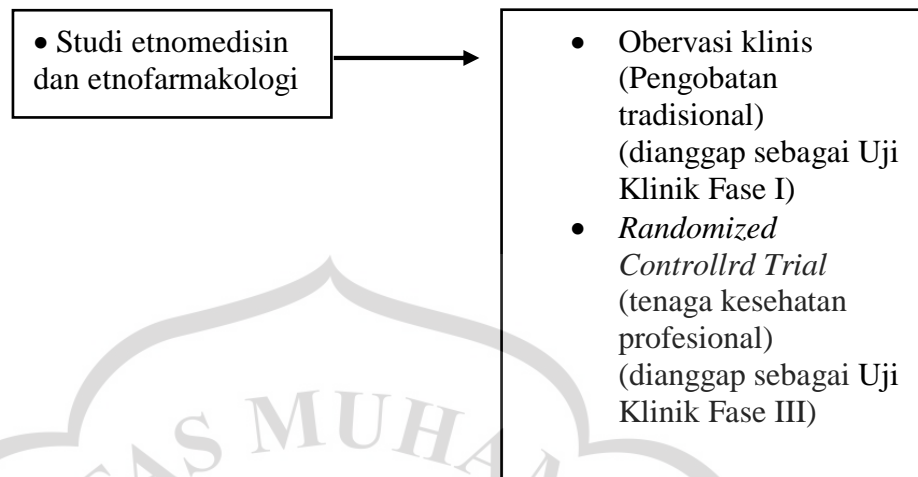
Sainifikasi jamu merupakan program pemerintah dalam mengembangkan Kesehatan Tradisional Indonesia (Kestraindo) yang diatur dalam Permenkes 003/2010. Tujuan utama diluncurkannya program sainifikasi jamu adalah untuk menjamin tersedianya jamu yang aman, berkhasiat dan bermutu yang teruji secara ilmiah (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 Sainfifikasi 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 :

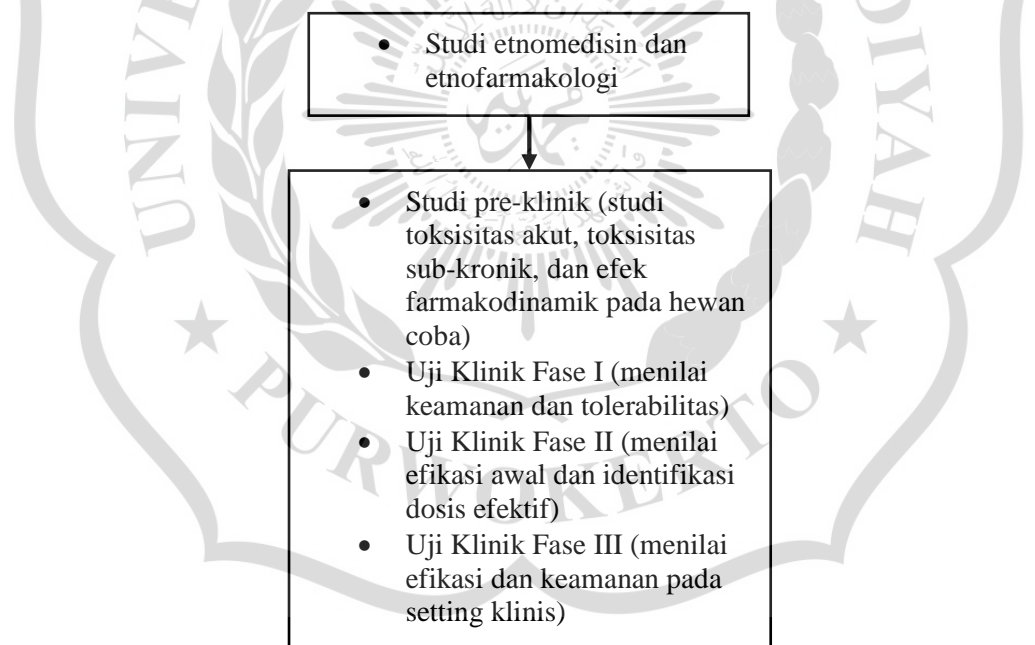


- Tahapan formula jamu turun menurun



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

- Tahapan formula jamu baru



Gambar 2.2 Tahapan metodologi penelitian Sainifikasi 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
2	Antihiperqlikemia	- Kunyit - Sambiloto - Brotowali - Meniran - Temulawak
4	Hiperurisemia	- Kunyit - Daun kepel - Kayu secang - Tempuyung - Meniran - Temulawak
5	Antihiperkolesterol	- Kunyit - Daun jati belanda - Kemuning - Meniran - Temulawak - Kunyit

Sumber : Raden, 2014

3. CEA (Cost Effectiveness Analysis) Menurut

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).

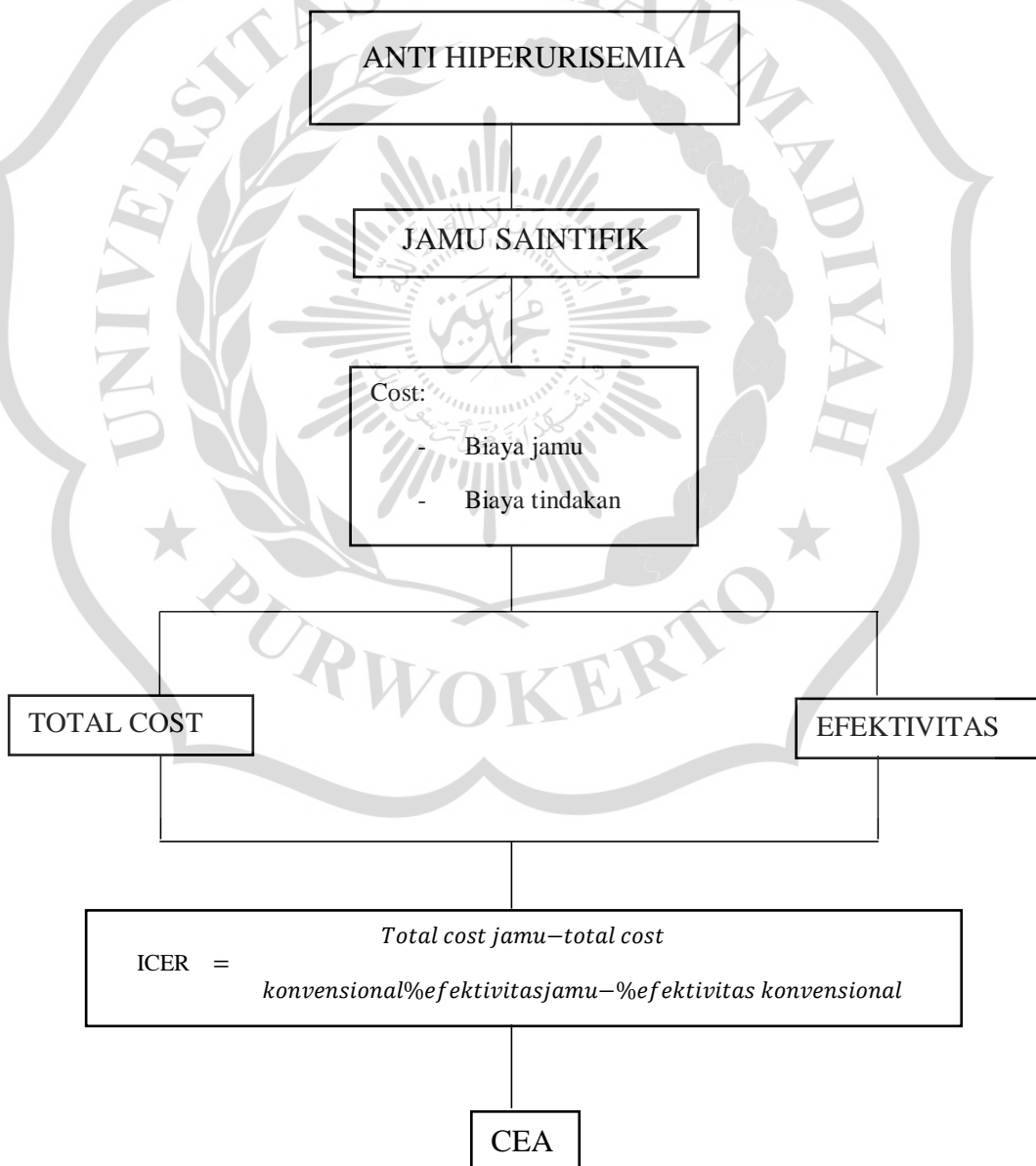
Hasil cost effectiveness analysis dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai average cost effectiveness ratio (ACER) atau sebagai incremental cost effectiveness rasio (ICER) yang menunjukkan biaya tambahan yang membebankan pengobatan alternatif dan pengobatan lain dibandingkan dengan efek tambahan, manfaat, 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).

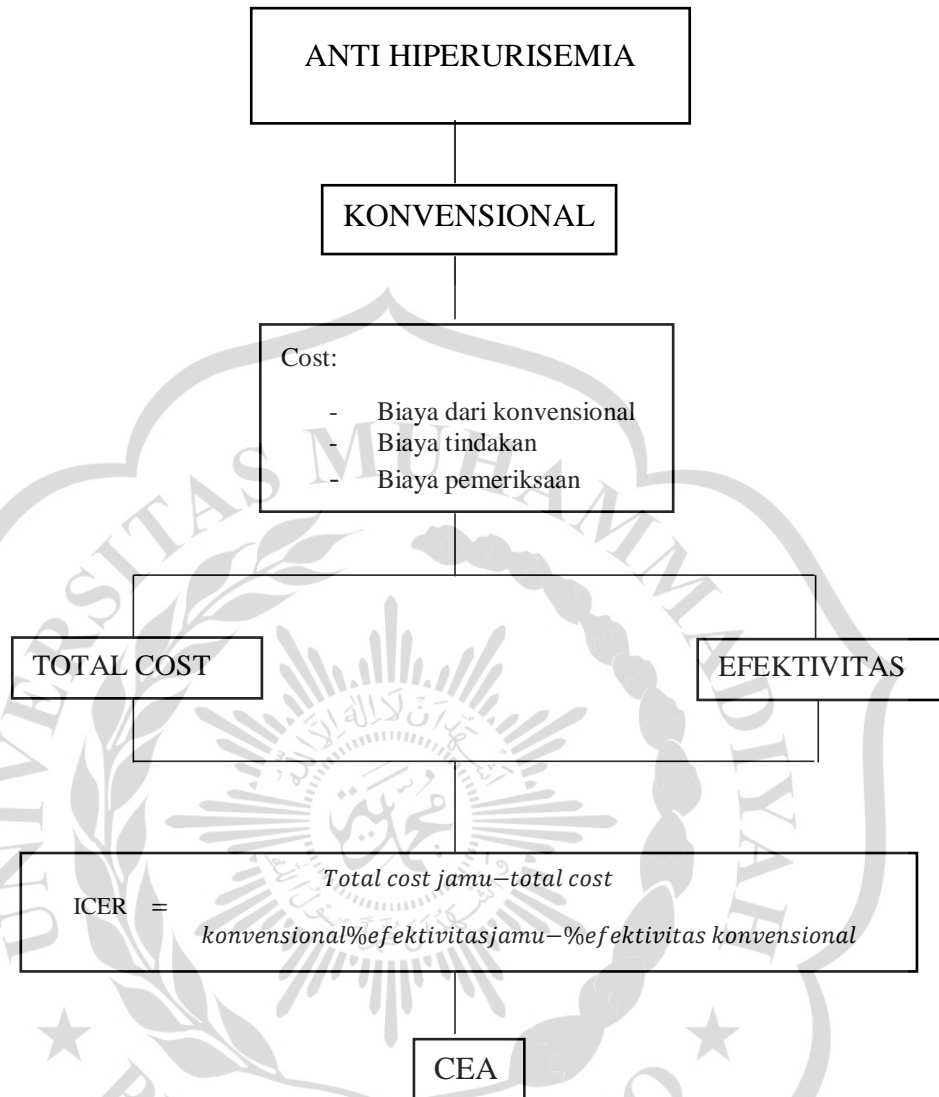
C. Kerangka Konsep

Cost effectiveness analysis digunakan untuk menilai program mana yang lebih cost effective. Penelitian ini akan menghitung biaya pengobatan pasien hiperurisemia yang mendapatkan terapi jamu saintifik antihiperurisemia dan biaya pengobatan pasien hiperurisemia yang menggunakan konvensional antihiperurisemia kombinasi. Sehingga dapat diketahui terapi antihiperurisemia yang 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 Sainifikasi Jamu Antihipertensi, Antihiperqlikemia, Antihiperkolesterolemia, dan Antihiperurisemia” hasil dari paired t test menunjukkan penurunan kadar asam urat dengan hasil yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan terapi jamu hiperurisemia dapat menurunkan kadar asam urat lebih besar dengan cost effectiveness yang lebih baik, sehingga dapat diambil hipotesis:

H0: Tidak ada perbedaan cost effectiveness terapi jamu saintifik antihiperurisemia dengan kombinasi antihiperurisemia konvensional.

H1: Terdapat perbedaan cost effectiveness terapi jamu saintifik antihiperurisemia dengan kombinasi antihiperurisemia konvensional.

Keterangan:

H0 diterima jika: $-t(\alpha/2; df(n-1)) \leq t \text{ hitung} \leq +t(\alpha/2; df(n-1))$ H0 ditolak jika: $t \text{ hitung} < -t(\alpha/2; df(n-1))$ atau $t \text{ hitung} > +t(\alpha/2; df(n-1))$

