

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu gangguan metabolik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa (hiperglikemia) akibat kerusakan pada sekresi insulin dan kerja insulin (Smeltzer et al, 2013; Kowalak, 2011). Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Corwin, 2009).

Menurut WHO, Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin (Depkes, 2005).

2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Diabetes Melitus

2.1.2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (2016), ada 4 yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Tetapi jenis DM yang paling umum yaitu DM Tipe 2

1. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 merupakan kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolik glukosa biasanya ditandai dengan hiperglikemia kronik. Diawali kerusakan sel beta pankreas dapat diakibatkan oleh proses autoimun maupun idiopatik. Proses autoimun ini menyebabkan tubuh hilangnya kemampuan untuk memproduksi insulin sebab sistem kekebalan tubuh menghancurkan sel yang tugasnya memproduksi insulin sehingga produksi insulin berkurang atau terhenti (Rustama dkk, 2010). Sekitar 5% sampai 10% pasien mengalami diabetes melitus tipe

1. Diabetes melitus tipe 1 ditandai destruksi sel-sel beta pankreas akibat faktor genetik, imunologis, dan juga lingkungan. DM tipe 1 membutuhkan injeksi insulin agar kadar glukosa darahnya terkontrol (Smeltzer, 2013).
2. Diabetes Melitus Tipe 2
DM tipe 2 atau yang sering disebut dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) adalah jenis DM yang paling sering terjadi. Ditandai oleh resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. DM tipe ini lebih sering terjadi pada usia diatas 40 tahun, tetapi dapat pula terjadi pada orang dewasa muda dan anak-anak (Greenstein dan Wood, 2010). Sekitar 90% sampai 95% pasien mengalami DM tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena adanya penurunan tingkat sensitivitas atau resistensi terhadap insulin atau produksi insulin yang menurun. (Smeltzer, 2013).
3. Diabetes Melitus Gestasional
Diabetes melitus gestasional muncul selama proses kehamilan ditandai terjadinya intoleransi terhadap glukosa, kebanyakan kasus terjadi pada trimester kedua maupun ketiga. Faktor resiko diabetes gestasional disebabkan riwayat keluarga yang pernah mengalami diabetes, obesitas, glikosuria, atau riwayat pernah mengalami diabetes gestasional selama kehamilan sebelumnya. (Smeltzer, 2013).
4. Diabetes Melitus Tipe lain
Diabetes melitus tipe lain dapat terjadi akibat penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM (ADA, 2010)

2.1.2.1 Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus menurut Kowalak (2011); Wilkins (2011); dan Billings (2010) mempunyai beberapa penyebab yaitu :

1. Hereditas

Peningkatan sel-sel beta pancreas dan perkembangan antibodi autoimun terhadap penghancuran sel-sel beta.

2. Lingkungan dan gaya hidup

Kekurangan protein kronik dapat mengakibatkan hipofungsi pada pankreas, Faktor lingkungan dan gaya hidup sedentari merupakan salah satu penyebab semakin meningkatnya insidensi diabetes mellitus tipe 2. Gaya hidup dengan asupan karbohidrat yang tinggi serta aktivitas fisik yang inadekuat ketika digabungkan dengan faktor genetik akan menyebabkan terjadinya diabetes mellitus tipe 2.

3. Usia

Usia > 65 tahun cenderung memiliki diabetes

4. Obesitas

Dapat terjadi penurunan jumlah reseptor insulin di dalam tubuh akibat obesitas. Insulin yang tersedia menjadi tidak efektif.

5. Antagonis Efek Insulin

Hal ini disebabkan oleh beberapa medikasi antara lain diuretik thiazide, kortikosteroid adrenal, dan kontraseptif hormonal,

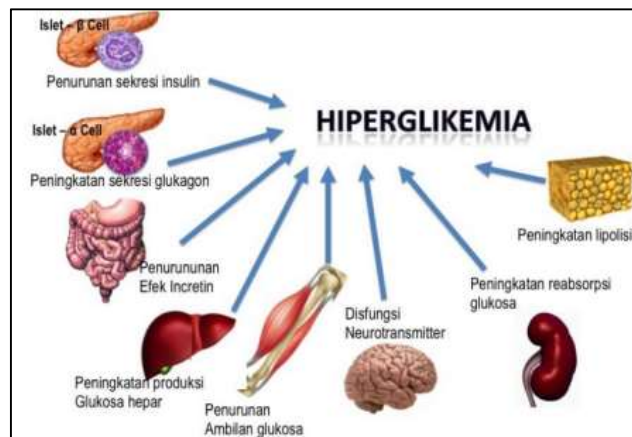
6. Kehamilan

Adanya kenaikan hormon estrogen dan hormon plasenta, hormone tersebut mengantagoniskan insulin.

2.1.3 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Telah diketahui bahwa patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2 berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin pada otot dan liver, serta adanya kegagalan sel beta pankreas dalam memproduksi hormon insulin. Tidak hanya ketiga organ tersebut, akan tetapi terdapat lima organ lain yang juga berpengaruh pada terjadinya diabetes tipe 2 di antaranya, yaitu jaringan lemak, gastrointestinal, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak (Perkeni, 2015). Delapan organ tersebut disebut *omnibus octet*, telah digambarkan pada Gambar 1 sebagai organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2. Tiga organ penting pertama yang akan dibahas, yaitu sel beta pankreas, liver, dan otot. Pada saat diagnosis

DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Hal inilah yang merupakan tanda adanya kegagalan pada sel beta pankreas. Resistensi insulin yang berat pada penderita DM tipe 2 juga akan memicu terjadinya glukoneogenesis sehingga akan terjadi peningkatan pembentukan glukosa dari liver. Pada penderita DM tipe 2 juga dapat ditemukan adanya gangguan kerja insulin pada intramioselular. Hal ini merupakan akibat adanya gangguan fosforilasi tirosin sehingga menimbulkan 14 gangguan pada transportasi glukosa dalam sel otot, dan terjadi penurunan sintesis glikogen (Perkeni, 2015).



Gambar 2.1 Omnius Octet , Sumber: Perkeni (2015)

Lima organ lainnya seperti sel lemak, usus, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak selanjutnya akan dibahas secara bertahap. Pada penderita DM tipe 2, sel lemak dapat menjadi resistensi terhadap efek antilipolisis dari insulin sehingga asam lemak bebas dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini merangsang glukoneogenesis dan terjadilah resistensi insulin di liver dan otot. Usus dalam saluran pencernaan juga berperan terhadap peningkatan glukosa darah setelah makan, hal ini merupakan akibat kerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida. Sel alfa pankreas 15 merupakan organ yang mensekresikan hormon glukagon. Hormon ini mempunyai fungsi yang berkebalikan dari hormon insulin sehingga apabila terjadi peningkatan akan memicu terjadinya hiperglikemia. Pada penderita DM tipe 2, peran SGLT-2 (Sodium Glucose co- Transporter) dalam menyerap kembali glukosa yang difiltrasi oleh ginjal meningkat. Hal ini menyebabkan peran SGLT-1 tertekan sehingga glukosa mungkin terdapat dalam urine. Pada orang obesitas baik yang DM maupun tidak, terjadi peningkatan nafsu makan akibat adanya resistensi

insulin pada otak sehingga dapat menimbulkan keadaan hiperglikemia (Perkeni, 2015).

2.1.4 Patofisiologis Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi pada DM tipe 2 adalah hasil dari gabungan resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak adekuat, hal tersebut menyebabkan predominan resistensi insulin Universitas Sumatera Utara 10 sampai dengan predominan kerusakan sel beta. Pada DM tipe 2 tidak ditemukan pertanda autoantibodi. Pada resistensi insulin, konsentrasi insulin yang beredar mungkin tinggi tetapi pada keadaan gangguan fungsi sel beta yang berat kondisinya dapat rendah. (Rustama dkk, 2010).

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah golongan diabetes melitus yang tidak tergantung insulin. Pada tipe ini, pada awalnya kelainan terletak pada jaringan perifer (resistensi insulin) dan kemudian disusul dengan disfungsi sel beta pankreas (defek sekresi insulin), yaitu sebagai berikut : (Tjokroprawiro, 2007)

1. Sekresi insulin oleh pankreas mungkin cukup atau kurang, sehingga glukosa yang sudah diabsorpsi masuk ke dalam darah tetapi jumlah insulin yang efektif belum memadai.
2. Jumlah reseptor di jaringan perifer kurang (antara 20.000-30.000) pada obesitas jumlah reseptor bahkan hanya 20.000.
3. Kadang-kadang jumlah reseptor cukup, tetapi kualitas reseptor jelek, sehingga kerja insulin tidak efektif (insulin binding atau afinitas atau sensitifitas insulin terganggu).
4. Terdapat kelainan di pasca reseptor sehingga proses glikolisis intraselluler terganggu.
5. Adanya kelainan campuran diantara nomor 1,2,3 dan 4.

2.1.5 Gejala Diabetes Melitus

2.1.5.1 Gejala Akut

Gejala diabetes melitus yang klasik meliputi serba banyak (tripoli) atau disebut juga trias sindrom diabetes akut yaitu: banyak makan (poliphagia), banyak minum (polidipsia), banyak kencing (poliuria). Bila keadaan tersebut tidak segera

diobati, akan timbul gejala nafsu makan mulai berkurang, berat badan turun dengan cepat (turun 5 – 10 kg dalam waktu 2 – 4 minggu), dan mudah lelah. Bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik (Tjokroprawiro, 2007; Fauci, 2009; Restyana 2015)

2.1.5.2 Gejala Kronis

Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita DM adalah kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal di kulit, kram, capai, mudah mengantuk, mata kabur, gatal di sekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg (Dunning, 2009; Restyana, 2015).

2.1.6 Faktor Resiko

Faktor resiko diabetes melitus bisa dikelompokkan menjadi 3 bagian besar antara lain (Ria, 2017):

2.1.6.1 Faktor Resiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Ras dan etnik
2. Umur
3. Jenis kelamin
4. Riwayat keluarga dengan diabetes melitus
5. Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan > 4000 gram
6. Riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah < 2500 gram

2.1.6.2 Faktor Resiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Obesitas
2. Kurangnya aktifitas fisik
3. Hipertensi (>140/90 mmHg)
4. Diet tidak sehat/tidak seimbang
5. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl)

2.1.6.3 Faktor Gaya Hidup

1. Merokok
2. Mengonsumsi minuman beralkohol

2.1.7 Penetapan Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

Kriteria Diagnosis DM
Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik. Atau Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi

Sumber : PERKENI,2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia

Ketiga kriteria diagnosis tersebut harus dikonfirmasi ulang pada hari yang lain atau esok harinya, kecuali untuk keadaan khas hiperglikemia yang jelas tinggi dengan dekompensasi metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat. Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada kelompok tersebut dibawah ini (Committe Report ADA, 2006).

- a. Kelompok usia dewasa tua (> 45 tahun)
- b. Obesitas BB (kg) > 110% BB ideal atau IMT > 25 (kg/m²)
- c. Tekanan darah tinggi (> 140/90 mmHg)
- d. Riwayat DM dalam garis keturunan

- e. Riwayat kehamilan dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau abortus berulang
- f. Riwayat DM pada kehamilan
- g. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan atau Trigliserida > 250 mg/dl)
- h. Pernah TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

2.1.8 Penatalaksanaan Diabetes

Tujuan penatalaksanaan meliputi:

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015)

2.1.8.1 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Soelistijo et al, 2015).

1. Obat Antidiabetik Oral

Tabel 2.2 Profil obat antihiperglikemia oral di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama		Efek Samping		Penurunan HbA1c (%)
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB	naik	hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB	naik	hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati menambah sensitifitas	Dispepsia, diare, asidosis laktat			1,0-2,0%

	terhadap insulin					
Penghambat AlfaGlukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja	0,5-0,8%			
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%			
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%			
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8-1,0% 32			

(Soelistijo et al, 2015).

Tabel 2.3 Obat antihiperglikemia oral

Golong an	Generik	Nama Dagang	mg / tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek / hari	Waktu
Sulpho nylrea	Glibenc lamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidanil	5				
		Harmida	2,5-5				
		Renabetic	5				
		Daonil	5				
		Gluconic	5				
		Padonil	5				
	Glipizi de	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
	Gliclazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1	
		Diamicron	80	40-320	10-20	1-2	
		Glucored Linodiab Pedab					

		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
		Glicab					
	Gliquid one	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3	
	Glimep iride	Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1	
		Amaryl	1-2-3-4				
		Diaglime	1-2-3-4				
		Gluvas	1-2-3-4				
		Metrix	1-2-3-4				
		Pimaryl	2-3				
		Simry	2-3				
		Versibet	1-2-3				
		Amadiab	1-2-3-4				
		Anpiride	1-2-3-4				
		Glimetic	2				
		Mapryl	1-2				
		Paride	1-2				
		Relide	2-4				
		Velacom2/Ve lacom3	2-3				
Glinide	Repagli nide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nategli nide	Starlix	60-120	180- 360	4	3	
Thiazol idinedi one	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak bergant ung jadwal makan
		Gliabetes	30				
		Prabetic	15-30				
		Deculin	15-30				
		Pionix	15-30				
Pengha	Acarbo	Acrios	50-100	100-		3	Bersam

mbat	se	Glubose		300			a
AlfaGl		Eclid					suapan
ukosida		Glucobay					pertam
se							a
Biguani	Metfor	Adecco	500	500-	6-8	1-3	Bersam
de	min	Efomet	500-	3000			a
			850				/sesuda
		Formell	500-				h
			850				makan
		Gludepatic	500				
		Gradiab	500-				
			850				
		Metphar	500				
		Zendiab	500				
		Diafac	500				
		Forbetes	500-				
			850				
		Glucophage	500-				
			850-				
			1000				
		Glucotika	500-				
			850				
		Glufor	500-				
			850				
		Glunor	500-				
			850				
		Heskopaq	500-				
			850				
		Nevox	500				
		Glumin	500				
	Metfor	Glucophage	500-	500-	24	1-2	
	min XR	XR	750	2000			

		Glumin XR					
		Glunor XR	500				
		Nevox XR					
Pengha mbat	Vildagl iptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergant
DPP-IV	Sitaglip tin	Januvia	25-50- 100	25-100	24	1	ung jadwal
	Saxagli ptin	Onglyza	5	5			
	Linagli ptin	Trajenta					
Pengha mbat	Dapagli flozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1	Tidak bergant
SGLT- 2							ung jadwal makan
Obat kombin asi tetap	Glibenc lamide + Metfor min Glimep iride+ Metfor min Pioglita zone + Metfor min Sitagli tin + Metfor	Glucovance	1,25/25 0 2,5/500 5/500	Mengat ur dosis maksim um masing masing kompo nen	12-24	1-2	Bersam a /sesuda h makan
		Amaryl M	1/250 2/500			1-2	
		Pionix-M	15/500 15/850		18-24	1-2	
		Actosmet	15/850			1-2	
		Janumet	50/500 50/850 50/100			2	

min		0		
Vildagl	Galvusmet	50/500	12-24	2
iptin +		50/850		
Metfor		50/100		
min		0		
Saxagli	Kombiglyze	5/500		1
ptin +	XR			
Metfor				
min				
Linagli	Trajenta Duo	2,5/500		2
ptin +		2,5/850		
Metfor		2,5/100		
min		0		

(Soelistijo et al, 2015).

Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperglikemia oral (Soelistijo et al, 2015).

2. Insulin

Insulin bekerja dengan mekanisme menurunkan kadar gula darah dengan menstimulasi pengambilan glukosa perifer dan menghambat produksi glukosa hepatic. Berdasarkan lama kerjanya insulin dibedakan menjadi (Soelistijo et al, 2015):

- Insulin kerja cepat (*Rapid acting insulin*)
- Insulin kerja pendek (*short acting insulin*)
- Insulin kerja menengah (*Intermediate acting insulin*)
- Insulin kerja panjang (*Long acting insulin*)
- Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long acting insulin*)
- Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*premixed insulin*)

Efek samping terapi insulin (Soelistijo et al, 2015):

- a. Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia
- b. Efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin.

Jenis dan lama kerja masing-masing insulin dapat dilihat pada tabel

Tabel 2.4 Farmakokinetik Insulin Eksogen
Berdasarkan Waktu Kerja (*Time Course of Action*)

Insulin analog Kerja Cepat (<i>Rapid-Acting</i>)				
Insulin Lispro (Humalog®)				Pen /cartridge
Insulin Aspart (Novorapid®)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen, vial Pen
Insulin Glulisin (Apidra®)				
-Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin® R Actrapid®	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen / cartridge

Insulin manusia kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humulin N® Insulatard® Insuman Basal®	1,5–4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen / cartridge
Insulin analog kerja panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin Detemir (Levemir®) Lantus 300	1–3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen

(Soelistijo et al, 2015).

2.1.8.1 Terapi Non Farmakologis

1. Edukasi
2. Terapi nutrisi medis
3. Kebutuhan kalori
4. Fisik

2.1.9 Faktor yang Mempengaruhi Diabetes Melitus Tipe 2

Faktor yang mempengaruhi jika penatalaksanaan berjalan dengan baik

1. Lama penyakit

Lama nya durasi penyakit diabetes menunjukkan berapa lama pasien tersebut menderita diabetes mellitus sejak ditegakkan diagnosis penyakit tersebut. Durasi lamanya diabetes mellitus yang diderita ini dikaitkan dengan resiko terjadinya beberapa komplikasi yang timbul sesudahnya. Komplikasi umumnya timbul pada semua penderita baik dalam derajat ringan atau berat setelah penyakit berjalan 5-10 tahun (zimmet, 2009)

2. Komplikasi

Penderita diabetes melitus memiliki resiko penyakit gangrene, kelainan ginjal, kebutaan dan kardiosebrovaskular seperti stroke, hipertensi, serangan jantung yang jauh lebih tinggi daripada populasi normal. Oleh sebab itu penderita diabetes perlu diobati agar terhindar dari berbagai komplikasi. Kadar glukos darah yang tinggi dan terus menerus dapat

menyebabkan suatu keadaan gangguan pada berbagai organ tubuh. Akibat keracunan yang menetap ini, timbul perubahan-perubahan pada organ-organ tubuh sehingga timbul berbagai komplikasi (Permana, 2010).

3. Biaya

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang memerlukan pengobatan seumur hidup, sehingga diperlukan biaya yang tidak sedikit untuk mengobati penyakit tersebut. Sampai saat ini masyarakat belum menyadari besar biaya bagi seorang penderita diabetes mellitus yang sudah berat dibandingkan bila penanganan tersebut lebih dini (Andayani, 2013). Hasil penelitian menunjukkan biaya terapi total rata-rata pasien dengan biaya tertinggi adalah biaya obat 53,27 % diikuti biaya laboratorium sebesar 36,90 % dan biaya terendah adalah biaya untuk konsultasi dokter yaitu 9,83 % (Hartanto, 2017)

4. Kepatuhan

Secara umum tingkat kepatuhan pada setiap pasien digambarkan dengan persentase jumlah obat yang diminum dan waktu minum obat dalam jangka waktu tertentu. Penyebab rendahnya kepatuhan yang sering muncul kebanyakan pasien lupa, tidak mematuhi pengobatan sesuai dengan petunjuk dokter, dan kesalahan pembacaan etiket. Selain itu rendahnya ketidakpatuhan dalam pengobatan dapat disebabkan karena regimen obat yang diberikan terlalu banyak sehingga pasien akan semakin sulit untuk mengikuti regimen tersebut (Asti, 2006).

2.1.10 Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus

Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1C, dan profil lipid. Definisi DM yang terkontrol baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Kriteria keberhasilan pengendalian DM dapat dilihat pada Tabel 2.5 (Soelistijo et al, 2015).

Tabel 2.5 Sasaran Pengendalian DM

Parameter	Sasaran
IMT (kg/m ²)	18,5- < 23*
Tekanan darahsistolik(mmHg)	<140
Tekanan darahdiastolic (mmHg)	<90
Glukosa darah preprandial kapiler (mg/dl)	80-130**
Glukosa darah 1-2 jam Postprandial kapiler (mg/dl)	<180**
HbA1c(%)	<7
Kolesterol LDL (mg/dl)	< 100 (<70) bila risiko Kardiovaskular sangatteringgi)
Kolesterol HDL (mg/dl)	Laki-laki: >40; Perempuan: >50
Trigliserida (mg/dl)	<150

(Soelistijo et al, 2015).

2.2 Farmakoekonomi

2.2.1 Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi pengobatan terhadap sistem perawatan kesehatan dan masyarakat. Riset farmakoekonomi berkaitan dengan identifikasi, pengukuran dan perbandingan biaya dan manfaat produk dan jasa farmasi (Tjandrawinata, 2016).

Tujuan farmakoekonomi adalah membandingkan obat yang berbeda untuk pengobatan pada kondisi yang sama. Selain itu juga membandingkan pengobatan yang berbeda pada kondisi yang berbeda (Vogenberg, 2001).

Dimana hasilnya bisa dijadikan informasi yang dapat membantu para pembuat kebijakan dalam menentukan pilihan atas alternatif-alternatif pengobatan yang tersedia agar pelayanan kesehatan menjadi lebih efisien dan ekonomis. Informasi farmakoekonomi saat ini dianggap sama pentingnya dengan informasi khasiat dan keamanan obat dalam menentukan pilihan obat mana yang akan digunakan. Farmakoekonomi dapat diaplikasikan baik dalam skala mikro maupun dalam skala makro (Trisna, 2010).

2.2.2 Kategori Biaya

Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena adanya keterbatasan sumberdaya, terutama dana. Dalam kajian yang terkait 10 dengan ilmu ekonomi, biaya (atau biaya peluang, opportunity cost) didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumber daya dalam sebuah kegiatan. Patut dicatat bahwa biaya tidak selalu melibatkan pertukaran uang. Dalam pandangan pada ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan melingkupi lebih dari sekadar biaya pelayanan kesehatan, tetapi termasuk pula, misalnya, biaya pelayanan lain dan biaya yang diperlukan oleh pasien sendiri (KEMENKES RI, 2013).

Biaya pelayanan kesehatan dapat dikelompokkan menjadi EMPAT kategori yaitu:

- a. Biaya langsung medis (direct medical cost) Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait dengan jasa pelayanan medis, yang digunakan untuk mencegah atau mendeteksi suatu penyakit seperti kunjungan pasien, obat-obat yang diresepkan, lama perawatan. Kategori biaya-biaya langsung medis antara lain pengobatan, pelayanan untuk mengobati efek samping, pelayanan pencegahan dan penanganan (Orion, 1997; Vogenberg, 2001).
- b. Biaya langsung nonmedis (direct nonmedical cost) Biaya langsung nonmedis adalah biaya yang dikeluarkan pasien tidak terkait langsung dengan pelayanan medis, seperti transportasi pasien ke rumah sakit, makanan, jasa pelayanan lainnya yang diberikan pihak rumah sakit (Vogenberg, 2001).
- c. Biaya tidak langsung (indirect cost) Biaya tidak langsung adalah biaya yang dapat mengurangi produktivitas pasien, atau biaya yang hilang akibat waktu produktif yang hilang. Sebagai Universitas Sumatera Utara contoh pasien kehilangan pendapatan karena sakit yang berkepanjangan sehingga tidak dapat memberikan nafkah pada keluarganya, pendapatan berkurang karena kematian yang cepat (Vogenberg, 2001).

- d. Biaya tak terduga (Intangible cost) Biaya tak terduga merupakan biaya yang dikeluarkan bukan hasil tindakan medis, tidak dapat diukur dalam mata uang. Biaya yang sulit diukur seperti rasa nyeri/cacat, kehilangan kebebasan, efek samping. Sifatnya psikologis, sukar dikonversikan dalam nilai mata uang (Vogenberg, 2001).

2.2.3 Perspektif Layanan Kesehatan

Pelayanan Kesehatan dapat ditinjau dari empat perspektif yaitu:

- a. Perspektif pasien (konsumen) yaitu pasien mendapatkan pelayanan kesehatan dengan biaya yang murah
- b. Perspektif penyedia pelayanan kesehatan yaitu menyediakan pelayanan kesehatan yang diperlukan masyarakat. Sebagai contoh: Rumah Sakit Pemerintah, Rumah Sakit Swasta, praktik dokter dan praktik bidan.
- c. Perspektif pembayar (perusahaan asuransi) yaitu membayarkan biaya terkait dengan pelayanan kesehatan yang digunakan peserta asuransi selama pelayanan kesehatan yang digunakan peserta termasuk dalam tanggungan perusahaan bersangkutan. Menyusun program pelayanan kesehatan yang lebih efektif sehingga nantinya dapat memberikan keuntungan bagi perusahaan.
- d. Perspektif masyarakat yaitu masyarakat menggunakan pelayanan kesehatan untuk mencegah terjangkitnya berbagai penyakit, seperti program pencegahan penyakit dengan imunisasi (Vogenberg, 2001)

2.2.4 Metode Kajian Farmakoekonomi

Pada kajian farmakoekonomi dikenal empat metode analisis, yang dapat dilihat pada table 2. Empat metode analisis ini bukan hanya mempertimbangkan efektivitas, keamanan, dan kualitas obat yang dibandingkan, tetapi juga aspek ekonominya. Karena aspek ekonomi atau unit moneter menjadi prinsip dasar kajian farmakoekonomi, hasil kajian yang dilakukan diharapkan dapat

memberikan masukan untuk menetapkan penggunaan yang paling efisien dari sumber daya kesehatan yang terbatas jumlahnya (KEMENKES, 2013).

Tabel 2.6 Metode Analisis Farmakoekonomi

Metode Analisis	Karakteristik Analisis
Analisis minimalisasi biaya (AMiB)	Membandingkan dua intervensi sama (atau setara) , valuasi/biaya dalam rupiah.
Analisis efektivitas biaya (AEB)	Membandingkan dua intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan diukur dalam unit alamiah/indikator kesehatan, valuasi/biaya dalam rupiah.)
Analisis utilitas-biaya (AUB)	Membandingkan dua intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dalam qualityadjusted life years (QALY), valuasi/ biaya dalam rupiah.
Analisis manfaat-biaya (AMB)	Membandingkan dua intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dinyatakan dalam rupiah, valuasi/biaya dalam rupiah.

Sumber : Metode Analisis dalam Kajian Farmakoekonomi (KEMENKES, 2013)

2.2.5 Analisis Efektivitas Biaya

2.2.5.1 Definisi Analisis Efektivitas Biaya

Analisis efektivitas-biaya (AEB, Cost-Effectiveness Analysis, CEA) adalah teknik analisis ekonomi untuk membandingkan biaya dan hasil (outcomes) relatif dari dua atau lebih intervensi kesehatan. Pada AEB, hasil diukur dalam unit non-moneter, seperti jumlah kematian yang dapat dicegah atau penurunan mm Hg tekanan darah diastolik (KEMENKES, 2013). Dalam disiplin ilmu farmakoekonomi, Cost-Effectiveness Analysis (CEA) merupakan bentuk analisis ekonomi yang komprehensif, dilakukan dengan mendefinisikan sumber daya yang digunakan (input) dengan konsekuensi dari pelayanan (output) antara dua atau lebih alternatif (Murti, 2013).

Analisis efektivitas biaya (AEB) cukup sederhana. dan banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi untuk membandingkan dua atau lebih intervensi

kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda. Dengan analisis yang mengukur biaya sekaligus hasilnya ini, pengguna dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi tujuan intervensi tersebut. Dengan kata lain, AEB dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya (KEMENKES, 2013)

2.2.5.2 Langkah-langkah Melakukan Analisis Efektivitas Biaya

Langkah-langkah dalam perhitungan analisis efektivitas biaya (KEMENKES, 2013):

1. Tentukan tujuan
Membandingkan biaya dan efektivitas dua terapi penunjang baru bagi pasien.
2. Buat daftar cara untuk mencapai tujuan tersebut.
3. Identifikasi tingkat efektivitas.
4. Identifikasi dan hitung biaya pengobatan
5. Hitung dan lakukan interpretasi efektivitas biaya dari pilihan pengobatan.
6. Interpretasi
7. Lakukan analisis sensitivitas dan ambil kesimpulan.

2.3 Meta Analisis

2.3.1 Definisi Meta Analisis

Meta Analisis adalah istilah yang secara ringkas dapat diartikan sebagai analisis untuk analisis, cara membuat rangkuman hasil penelitian secara kuantitatif (Merriyana, 2006: 104). Meta analisis merupakan analisis kuantitatif dan menggunakan sejumlah data yang cukup banyak serta menerapkan metode statistik dengan mempraktekannya dalam mengorganisasikan sejumlah informasi yang berasal dari sampel besar yang fungsinya untuk melengkapi maksud-maksud lainnya (Glass, 1981).

Dalam meta analisis semua kajian dengan bukti yang tersedia dihubungkan dengan pertanyaan penyelidikan yang dilibatkan, tanpa memperhatikan kualitas. Glass mempertimbangkan pendekatan tersebut dengan menjelaskan bahwa secara metodologi, kajian tersebut seringkali melaporkan hasil-hasil yang sama untuk

menemukannya di dalam kajian-kajian yang lebih tegas, dengan mengkombinasikan seluruh hasil kajian, yakni hasil yang dapat diterima dan yang lebih dapat dipercaya (Glass, 1981).

Analisis meta perlu dilakukan karena adanya realitas bahwa tidak ada penelitian yang terbebas dari kesalahan dalam penelitian meskipun peneliti telah berusaha meminimalisir kesalahan atau eror dalam penelitian tersebut. Untuk itu perlu dilakukan koreksi terhadap ketidaksempurnaan penelitian atau yang disebut dengan artefak (Hunter & Schmidt, 2004).

2.3.2 Tujuan Meta Analisis

Tujuan meta analisis secara umum antara lain (Higgins, Deeks, & Altman; 2003):

- a. Meningkatkan kekuatan statistik untuk hasil penelitian primer.
- b. Untuk memperoleh estimasi *effect size*, yaitu kekuatan hubungan ataupun besarnya perbedaan antar-variabel.
- c. Mengatasi ketidakpastian atau kontroversi beberapa hasil penelitian.

2.3.3 Kelebihan dan Kekurangan Meta Analisis

Kelebihan meta analisis antara lain:

1. Prosedur meta analisis menerapkan disiplin yang berguna dalam proses merangkum temuan penelitian.
2. Meta Analisis merupakan studi yang dilakukan dengan cara yang lebih canggih dari pada prosedur peninjauan konvensional yang cenderung mengandalkan ringkasan kualitatif atau “vote-counting”.
3. Meta analisis mampu menemukan pengaruh atau hubungan yang dikaburkan dalam pendekatan lain untuk meringkas penelitian.
4. Meta analisis menyediakan cara terorganisir untuk menangani informasi dari sejumlah besar temuan penelitian yang sedang dikaji.

Analisis meta juga memiliki ketidak sempurnaan dimana menjadi kekurangan dari penelitian meta Analisis

Kekurangan meta analisis antara lain (DeCoster, 2009):

- a. *Sampling bias towards empirical studies* Sampling bias berarti pengambilan sampel yang tidak sesuai karena ketidakseragaman tiap-tiap studi. Pengambilan sampel yang cocok untuk meta analisis adalah dengan cara *survey*, *laboratorium experiment*, dan studi lapangan.
- b. *Publication Bias* Meta analisis menggunakan data yang terdapat dalam penelitian yang telah terpublikasi sehingga dianggap penelitian tidak representatif karena hasil-hasil pengamatan yang signifikan lebih cenderung dipublikasikan daripada yang tidak signifikan.
- c. *Apples and Oranges* Metode ini bisa dianalogikan seperti membedakan antara buah jeruk dan apel, artinya mengkombinasikan studi yang berbeda dalam analisis yang sama.
- d. *Methodological Error* Kesimpulan yang salah dapat dikarenakan kesalahan yang bersifat metodologi. Dalam melakukan analisis, peneliti sebaiknya melakukan ekstraksi pada data dan statistik yang terdiri dari *effect size*, ukuran sampel, variabel moderator yang mungkin dan sebagainya.

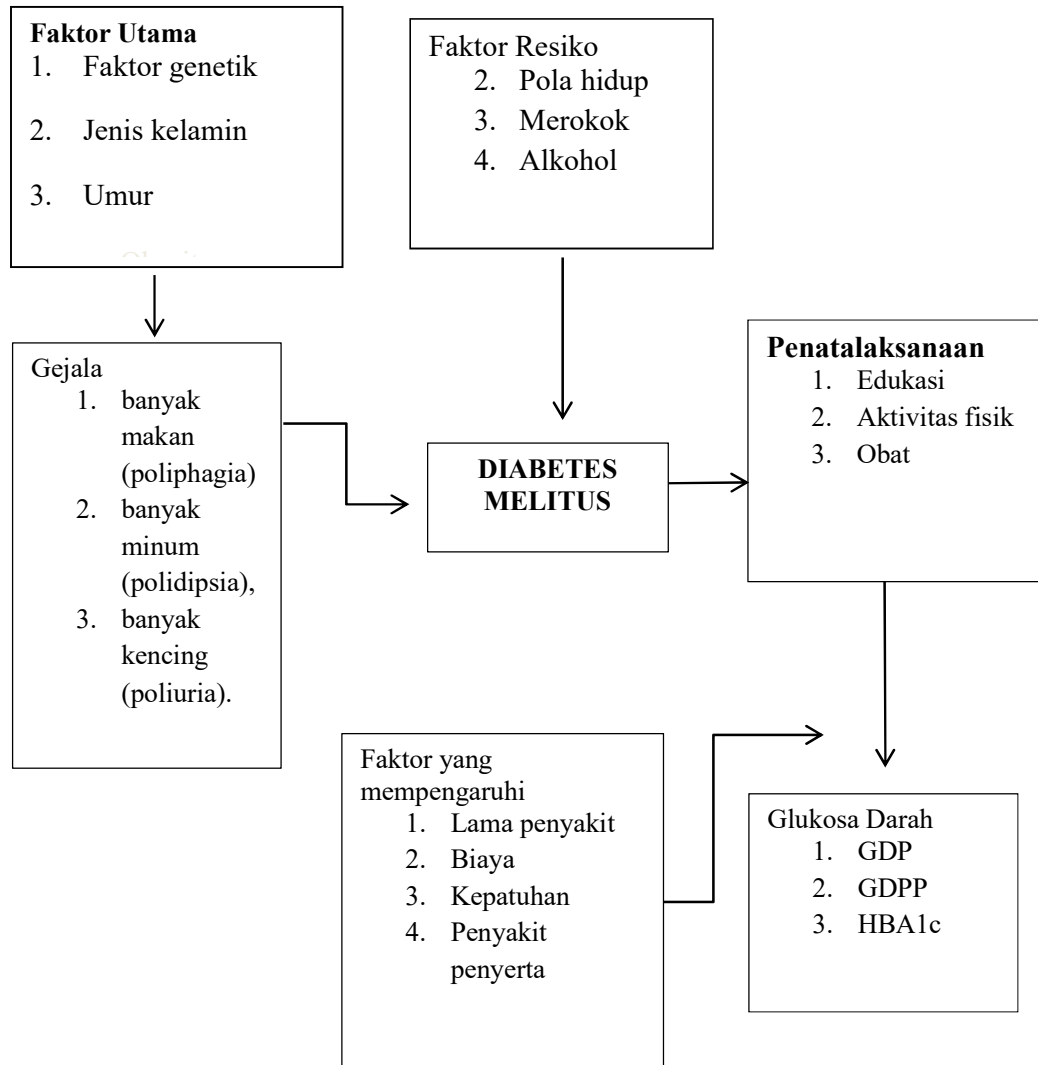
2.3.4 Langkah-langkah Meta Analisis

Langkah-langkah dalam melakukan meta analisis secara umum adalah sebagai berikut (DeCoaster, 2009):

- a. Menentukan dan mempelajari topik penelitian yang akan dirangkum,
- b. Mencari dan mengumpulkan sejumlah penelitian dengan topik yang telah
- c. ditentukan dan menyeleksinya. Pencarian literatur penelitian dapat dilakukan secara manual ataupun melalui situs-situs internet.
- d. Melakukan perhitungan effect size dengan metode dalam meta analisis dan uji hipotesis terhadap effect size,
- e. Mengidentifikasi ada tidaknya heterogenitas effect size dalam model Pada tahap ini, jika teridentifikasi adanya heterogenitas effect size, maka lanjut ke langkah
- f. Namun, jika tidak teridentifikasi adanya heterogenitas effect size maka menuju ke langkah f. e. Analisis variabel moderator

- g. Menarik kesimpulan dan menginterpretasi hasil penelitian meta analisis.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori