

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus atau lebih dikenal sebagai penyakit kencing manis, termasuk kedalam penyakit menahun yang diderita pasien semasa hidupnya (Lestari *et al.*, 2021). DM disebut penyakit metabolik dengan istilah hiperglikemia yang disebabkan adanya kelainan pada sekresi, kerja insulin atau dikarenakan keduanya (Gayatri *et al.*, 2019). DM biasanya ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa pada darah, dikarenakan tubuh tidak bisa menggunakan insulin dengan adekuat (Br Ginting & Mufidah, 2021). Gangguan metabolisme juga menjadi faktor penyebab terjadinya DM pada bagian organ pankreas ditandai dengan gula darah yang meningkat atau hiperglikemia terjadi karena jumlah insulin menurun dari bagian pankreas.

1. Definisi diabetes melitus tipe II

DM tipe II dapat dikenal dengan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Menurut Fatimah (2015). DM tipe II merupakan suatu penyakit dengan gangguan metabolik yang dikarenakan oleh naiknya gula darah, akibat sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin). Berdasarkan laporan Riskesdas (2018) di Indonesia, usia 15 tahun keatas dapat terdiagnosa DM. Menurut Gayatri *et al.* (2019) DM tipe II disebabkan karena adanya kerusakan pada sel-sel β pankreas, namun hanya sedikit yang normal dan bisa digunakan untuk sekresi insulin. Dapat dilihat kualitas insulin yang diperoleh buruk dan tidak berfungsi dengan baik, akibatnya glukosa yang berada dalam darah kemudian meningkat. Faktor lainnya juga dapat diakibatkan dari sel-sel jaringan tubuh dan otot yang sensitivitas terhadap insulin atau resisten pada insulin (resistensi insulin/*insulin Diabetes Mellitus resistance*), sehingga insulin tidak mampu bekerja dengan semestinya dan glukosa pun akhirnya tertimbun di dalam peredaran darah.

B. Faktor Risiko Diabetes Tipe II

Faktor risiko merupakan keadaan yang bisa mempengaruhi suatu perkembangan penyakit atau status kesehatan (Kabosu *et al.*, 2019). Faktor risiko pada DM tipe II dapat dibedakan menjadi dua faktor yaitu, faktor risiko yang tidak dapat untuk diubah seperti pada

umur, jenis kelamin, faktor genetik, dan faktor risiko yang kemudian dapat diubah seperti kebiasaan buruk merokok.

Faktor risiko yang tidak dapat diubah seperti jenis kelamin, umur, faktor genetik yaitu:

1. Jenis kelamin

Menurut Kabosu *et al.* (2019), jenis kelamin laki-laki maupun perempuan sama halnya untuk memiliki risiko dalam mengidap diabetes pada usia awal dewasa. Memasuki usia sekitar 30 tahun, pada perempuan lebih tinggi risikonya dibanding pada laki-laki. DM tipe II yang terjadi pada jenis kelamin perempuan lebih berisiko dibanding laki-laki. Perempuan memiliki resiko lebih besar, dikarenakan perempuan secara fisik memiliki peluang meningkatnya indeks massa tubuh terjadi lebih besar. Sindroma pada siklus bulanan setelah menopause tersebut, dapat menjadikan distribusi dari lemak didalam tubuh lebih mudah untuk terakumulasi. Proses pada hormonal tersebut dapat menjadikan perempuan memiliki resiko lebih tinggi yang menderita DM tipe II.

2. Usia

Menurut Arania *et al.* (2021) usia 40 tahun ke atas, biasanya rentan terkena DM tipe II. Usia tersebut kurang aktif dalam menjalani gaya hidup dan juga pola makan yang tidak seimbang, sehingga menyebabkan resistensi terhadap insulin. Tubuh juga akan mengalami perubahan secara anatomis fisiologis, maupun biokimia, yang mana akan menyebabkan peningkatan resistensi insulin.

3. Faktor genetik

DM tipe II dianggap berhubungan dengan agregasi familial yang berasal dari gen, faktor mental merupakan salah satu penyebabnya. Terkait risiko empiris dari DM tipe II akan meningkat dua sampai enam kali lipat dari orangtua ataupun dari saudara kandungnya yang juga mengalami penyakit yang sama (Fatimah, 2015).

Faktor risiko yang dapat diubah seperti kebiasaan merokok yaitu:

1) Merokok dan alkohol

Menurut Gayatri *et al.* (2019), merokok dapat disebutkan sebagai faktor risiko dari resistensi insulin. Kebiasaan merokok dapat memicu dan memperburuk metabolisme glukosa pada DM tipe II. Perubahan gaya hidup dapat mempengaruhi peningkatan frekuensi DM tipe II. Adapun faktor lain dengan lingkungan kebarat-baratan yaitu dalam mengkonsumsi

alkohol. Hal tersebut juga dapat meningkatkan DM tipe II. Pasien DM yang mengonsumsi alkohol dapat mengganggu suatu metabolisme gula di dalam darah. Hal itu akan menyulitkan regulasi gula darah dan tekanan darah akan menjadi meningkatkan (Fatimah, 2015).

C. Gejala Diabetes Tipe II

Menurut Gayatri *et al.* (2019) gejala-gejala yang terjadi oleh pasien DM tipe II sebagai berikut:

1. Poliuri (banyak kencing)

Menurut Lestari *et al.* (2021), pasien DM tipe II lebih sering mengalami buang air kecil, terutama pada malam hari (poliuria). Hal itu terjadi karena kadar gula darah melebihi ambang ginjal ($>180\text{mg/dl}$), oleh karena itu akan dikeluarkan melalui urin. Menurunnya konsentrasi urin karena telah dikeluarkan oleh tubuh, maka tubuh akan menyerap jumlah air lebih banyak dan jumlah urin yang akan dikeluarkan juga menjadi lebih banyak sehingga akan lebih sering mengalami buang air dari biasanya. Jumlah normal volume urin harian berkisar 1,5 liter, namun pada DM tidak akan terkontrol bahkan jumlah urin bisa terjadi lima kali lipat dari jumlah normal.

2. Polidipsi (banyak minum)

Menurut Lestari *et al.* (2021) pasien DM tipe II akan sering merasakan haus dan ingin minum dengan jumlah yang lebih dari biasanya (polidipsi). Proses ekskresi urin membuat tubuh menjadi dehidrasi. Tubuh menyimbolkan dengan memberikan rasa haus, sehingga penderita akan sering merasakan ingin minum air terutama air dingin, manis, segar dalam jumlah banyak.

3. Poliphagi (banyak makan)

Menurut Lestari *et al.* (2021) pasien DM tipe II akan cepat merasakan lapar dan akan meningkatkan nafsu makan (poliphagi), sehingga badan akan merasa lemas. Hal tersebut terjadi karena insulin yang bermasalah dan gula yang masuk ke dalam tubuh akan menjadi lebih sedikit, sehingga energi yang terbentuk akan berkurang. Hal ini yang mengakibatkan penderita DM akan merasakan kurang tenaga pada tubuhnya dan sel lainnya akan rendah gula, yang mana membuat otak akan berfikir jika energi di dalam tubuh kurang disebabkan karena kurangnya makan. Tubuh selanjutnya akan berusaha memberikan asupan makanan melalui respon rasa lapar.

4. Peningkatan berat badan

Menurut Sholihan *et al.* (2017) seseorang dengan indeks massa tubuh berlebih (obesitas) akan mengalami penumpukan lemak dengan melepaskan sitokin-sitokin adiposa yang mana memiliki efek proinflamasi dan mampu menghambat jalur persinyalan insulin. Hal tersebut yang mana dapat menyebabkan resistensi insulin dan kadar glukosa dalam darah meningkat, sehingga akan menyebabkan peningkatan berat badan pada penderita DM.

5. Kelelahan

Faktor metabolik dari indeks massa tubuh yang tinggi merupakan salah satu faktor dari kelelahan pada pasien DM tipe II. Kelelahan pada pasien DM dipengaruhi aktivitas dan rejimen pengobatan pada penderita DM tipe II (Sutawardana *et al.*, 2022).

6. Luka sukar sembuh

Luka diabetik merupakan luka yang dapat terjadi karena adanya infeksi, kelainan saraf dan pembuluh darah. Infeksi jika tidak diatasi dengan baik, maka akan menjadi sukar sembuh dan akan mengalami pembusukan yang dapat berdampak pada amputasi (Lede *et al.*, 2018).

7. Gatal-gatal

Polineuritis merupakan rasa gatal-gatal yang terjadi pada tubuh. Metabolisme karbohidrat memerlukan vitamin B1, yang mana vitamin B1 tersebut digunakan sebagai co-enzim akibatnya kadar gula dalam darah meningkat (Nugroho, 2012).

D. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe II

Penderita DM tipe II apabila menjalani pengobatan diperoleh tujuan yang harus tercapai yakni kualitas hidup yang harus ditingkatkan oleh penderitanya. Tujuan dari penatalaksanaan dapat terbagi menjadi 2 yaitu tujuan penatalaksanaan dalam jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan penatalaksanaan dalam jangka pendek yaitu dengan menghilangkan keluhan dan gejala DM, memberikan rasa yang nyaman, dan mampu mengendalikan glukosa darah yang mencapai target. Tujuan penatalaksanaan jangka panjang yaitu dengan mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi makrovaskuler, mikrovaskuler, dan neuropati diabetikum.

Menurut Depkes RI (2005), tujuan akhir pengelolaan DM tipe II ialah dengan menurunkan morbiditas dan mortalitas DM yang spesifik

agar mencapai 2 target utama, yaitu:

- 1) Menjaga agar kadar glukosa plasma selalu dalam jumlah normal.
- 2) Mencegah atau meminimalisir terjadinya komplikasi pada DM.

1. Terapi non farmakologis

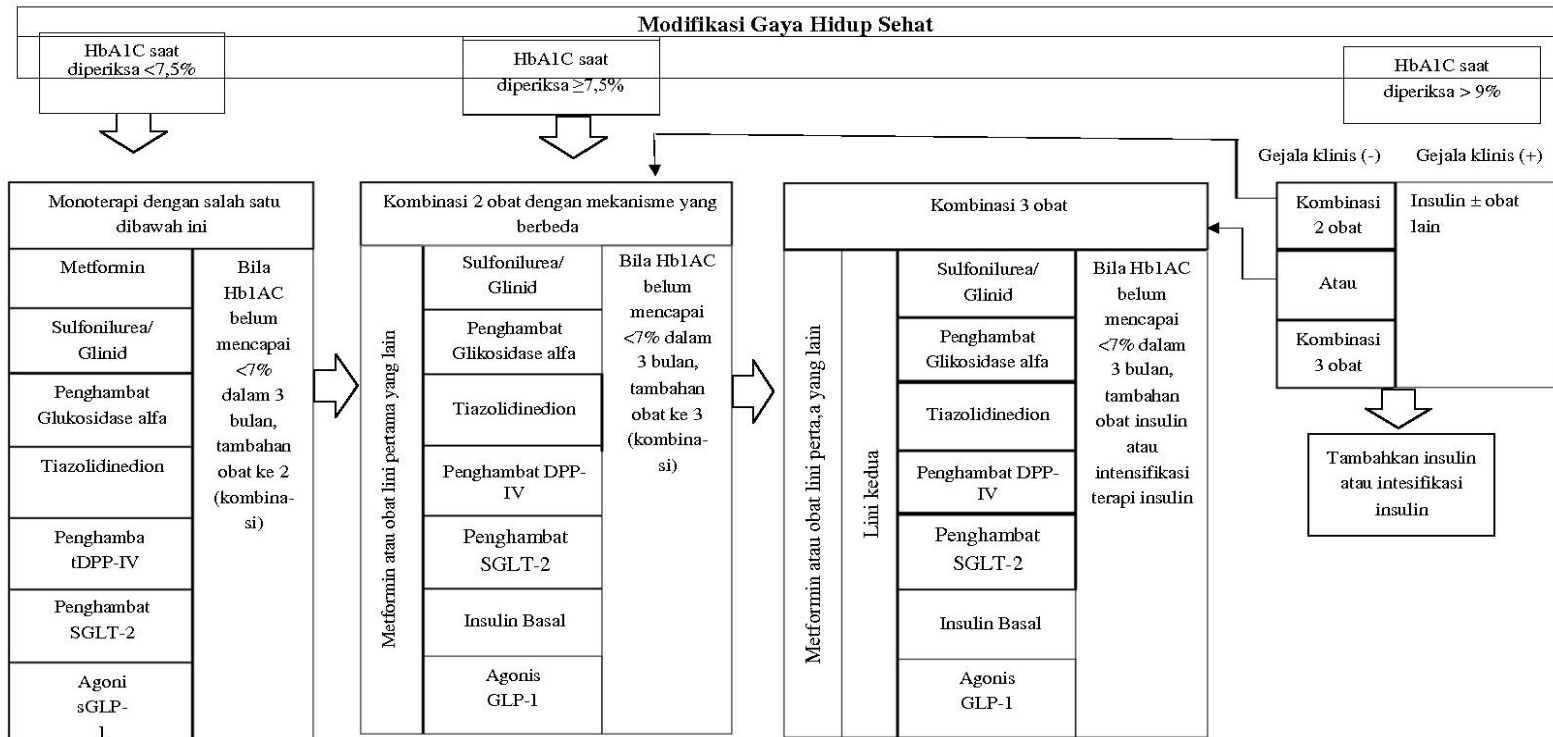
Terapi non farmakologis dapat dilakukan dengan:

1.1 Pengaturan diet. Pengaturan diet yang telah sesuai menjadi kunci keberhasilan dalam penatalaksanaan DM. Tatalaksana pengaturan diet ini bertujuan untuk mengatur karbohidrat dan jumlah kalori yang dikonsumsi dengan menerapkan prinsip diet tepat jadwal, jumlah dan jenis pada pasien DM tipe II (Nursihhah & Wijaya septian, 2021). Menurut Depkes RI (2005) diet yang diperbolehkan yaitu makanan yang seimbang dari karbohidrat, lemak dan protein sesuai kecukupan gizi. Jumlah kalori yang baik yaitu karbohidrat: 60-70%, lemak: 20-25% dan protein: 10-15%,

1.2 Olahraga. Menurut Dramawan *et al.* (2016) olahraga yang bermanfaat yaitu olahraga yang dapat berpengaruh pada metabolisme tubuh yang mampu meningkatkan fungsi pankreas dan memperbaiki fungsi insulin. Menurut Bingga (2021) jenis olahraga yang diperbolehkan pada pasien DM seperti latihan aerobik, bersepeda santai, jalan kaki, jogging, berenang yang dapat dilakukan dalam seminggu berkisar 3 hingga 4 kali dengan catatan waktu 30 menit/kali. Olahraga ini juga memperhatikan aspek usia dan status kesegaran jasmani pada penderita.

2. Terapi farmakologi

Menurut Depkes RI (2005) apabila terapi non farmakologis seperti pengaturan diet dan olahraga untuk mengatur kadar glukosa dalam darah belum tercapai, selanjutnya dilakukan langkah penatalaksanaan farmakologis dengan pemilihan obat antihiperglikemia oral secara monoterapi atau kombinasi serta mempertimbangan penyakit penyerta DM tipe II (Zebua, 2021). Algoritma antihiperglikemia DM tipe II dapat ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 1. Algoritma Antihiperglikemia DM Tipe II.

Sumber:(Soelistijo, 2021)

Tabel 1. Kombinasi Obat (T. J. Dipiro et al., 2020)

Kelas Obat	Kombinasi Obat		Nama Merek
Biguanid dan sulfonilurea	Metformin	Glipizide	Metaglip Glucovance
	Metformin	Glyburide	
Biguanid dan meglitinide	Metformin	Repaglinide	Prandimet
Biguanid dan thiazolidinedione	Metformin	Pioglitazone	Actoplus Met, Actoplus Met XRAvandamet
	Metformin	Rosiglitazone	
Biguanid dan DPP-4 inhibitor	MetforminMetformin MetforminMetformin	Alogliptin	Kazano Jentaduetto,
		Linagliptin	Jentaduetto XR
		Saxagliptin	Kombiglyze XR
		Sitagliptin	Janumet, Janumet XR
Biguanid dan SGLT-2 inhibitor	MetforminMetformin MetforminMetformin	Canagliflozin	Invokamet, Invokamet
		Dapagliflozin	XR Xigduo XR
		Empagliflozin	Synjardy, Synjardy XR
		Ertugliflozin	Segluromet
Sulfonilurea dan thiazolidinedione	Glimepirid	Pioglitazone	Duetact Avandaryl
	Glimepirid	Rosiglitazone	
Thiazolidinedione dan DPP-4 inhibitor	Pioglitazone	Alogliptin	Oseni
SGLT-2 inhibitor dan DPP-4 inhibitor	Dapagliflozin	Saxagliptin	Qtern Glyxambi
	Empagliflozin	Linagliptin	
	Ertugliflozin	Sitagliptin	
Basal insulin dan GLP-1 reseptor Agonis	Insulin glargineU-100	Lixisenatide	Soliqua Xultophy
	Insulin degludecU-100	Liraglutide	

Menurut Decroli (2019), golongan antihiperqlikemia DM tipe II antara lain:

2.1 Sulfonilurea. Sejak tahun 1950an golongan sulfonilurea digunakan untuk pengobatan DM tipe II. Golongan ini dapat digunakan untuk terapi farmakologi bagi awal terapi pada diabetes, terutama untuk pasien DM dengan konsentrasi glukosa darah yang tinggi. Golongan sulfonilurea terbagi dalam 3 generasi. Generasi pertama meliputi: asetoheksimid, tolbutamid, tolazamide, klorpropramid. Generasi kedua meliputi: glibenklamid, glikazid, glikuidon, gliklopiramid, glipizid. Generasi ketiga meliputi: glimepiride. Golongan sulfonilurea generasi II dan III mempunyai waktu paruh yang pendek dan memiliki metabolisme yang lebih cepat. Dapat dikatakan waktu paruhnya hanya

3 sampai 5 jam, namun memiliki efek hipoglikemiknya berlangsung 12 hingga 24 jam. Obat generasi ke II dan III ini cukup diberikan satu kali dalam sehari. Pasien DM tipe II yang memiliki gangguan fungsi hepar atau ginjal yang berat tidak boleh diberikan karena golongan sulfonilurea banyak dimetabolisme pada hepar dan diekskresi melalui ginjal. Pasien DM tipe II pada lanjut usia diperlukan pengawasan dalam pemberian golongan sulfonilurea karena akan dapat menimbulkan hipoglikemia. Hipoglikemia kebanyakan terjadi pada usia lansia yang dipengaruhi oleh metabolisme dari sulfonilurea yang lebih lambat.

2.2 Meglitinid. Mekanisme kerja dari golongan meglitinid sama seperti golongan sulfonilurea. Obat repaglinid mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa, namun memiliki waktu paruh secara singkat yang diakibatkan dari lamanya menempel di kompleks reseptor sulfonilurea. Obat nateglinide termasuk dalam kategori baru yang memiliki waktu paruh lebih singkat dibandingkan repaglinide, namun glukosa darah puasa tidak mampu diturunkan. Efek hipoglikemik yang minimal dapat diberikan pilihan dari obat kedua diatas, khususnya dalam menurunkan glukosa darah setelah makan. Obat glinid juga dapat diberikan sesudah makan glinid. Pasien lanjut usia dapat diberikan glinid dalam pengawasan. Obat glinid aman digunakan usia lansia dengan gangguan fungsi ginjal dengan kategori ringan hingga sedang karena melalui metabolisme dan akan diekskresikan di kandung empedu.

2.3 Penghambat Alfa Glukosidase. Obat akarbose termasuk dalam golongan ini. Absorpsi dan kerja lokal obat tidak semua pada saluran pencernaan. Akarbose akan melalui saluran pencernaan dan akan bermetabolisme oleh aktifitas enzim pencernaan, flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal. Enzim inhibisi akan bekerja efektif karena mampu menurunkan kadar glukosa setelah makan pada pasien DM tipe II. Obat akarbose dapat merangsang sekresi insulin yang tidak akan menyebabkan hipoglikemik sehingga aman jika digunakan pengobatan pada lansia.

2.4 Biguanid. Golongan biguanid dapat terbagi menjadi 3 yaitu fenformin, buformin dan metformin. Penggunaan obat antihiperqlikemia yang sering digunakan hingga kini yaitu metformin. Metformin tidak dapat mengakibatkan hipoglikemia dan merangsang sekresi insulin. Metformin mampu menurunkan produksi glukosa pada hepar dan jaringan otot dan adiposa mampu meningkatkan sensitivitas

insulin. Metformin juga mampu menurunkan berat badan pada pasien obesitas, karena diabsorpsi ke usus yang kemudian akan masuk ke dalam sirkulasi. Sirkulasi tersebut membuat metformin tidak akan terikat oleh protein plasma dan urin yang diekskresikan tersebut akan utuh. Waktu paruh dari metformin berkisar 2 jam. Penggunaan metformin tidak berefek pada hipoglikemik sehingga aman pada pengobatan lansia.

2.5 Tiazolidindion. Produksi glukosa di hepar dan kadar asam lemak bebas plasma mampu di turunkan oleh golongan obat tiazolidindion. Kadar HbA1c (1-1.5 %) mampu meningkatkan HDL sehingga efek pada trigliserida dan LDL yang bervariasi mampu diturunkan oleh golongan ini. Pemberian obat ini jika diminum secara oral, maka akan terabsorpsi yang dapat mempengaruhi makanan. Golongan tiazolidindion seperti pioglitazon (Soelistijo, 2021). Efek samping tiazolidindion yaitu: edema, menambah volume plasma, memperburuk gagal jantung kongesti dan peningkatan berat badan.

2.6 DPP4- inhibitor. Incretin adalah suatu peptida melalui usus halus yang disekresikan sebagai simbol suatu respon terhadap makanan. Terdapat dua jenis peptida yang termasuk pada golongan ini yang mempengaruhi metabolisme glukosa yaitu GIP (*Glucose dependent Insulinotropic Peptide*) dan GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*). GLP-1 berperan sangat penting dalam metabolisme glukosa. Perannya mampu membuat sekresi insulin meningkat terutama pada fase 1. Hal itu diakibatkan dari rangsangan glukosa pada sel beta, yang mana juga menekan sekresi glukagon. Contoh golongan DPP4 inhibitor yang ada saat ini di Indonesia seperti: sitagliptin, vildagliptin dan linagliptin.

2.7 DPP-4 inhibitor sebagai terapi tunggal. Golongan DPP-4 inhibitor dengan diberikan secara terapi tunggal mampu menurunkan kadar HbA1C. Efek samping yang rendah seperti gangguan saluran pencernaan, hipoglikemia, edema jangka panjang (bila dikonsumsi jangka panjang) dan peningkatan berat badan akan diberikan pada golongan ini. Dosis yang sesuai perlu diberikan pada penggunaan golongan ini bagi pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang berat.

2.8 DPP-4 inhibitor. Pengobatan dengan DPP-4 inhibitor perlu perhatian khusus dalam mengkonsumsi antihiperglikemia oral. Perlunya penyesuaian dosis untuk pasien yang memiliki komorbid.

Penyesuaian dosis juga perlu diperhatikan untuk pasien DM tipe II pada pasien gangguan fungsi ginjal dengan kategori sedang dan berat, gangguan fungsi hati dengan GOT dan GPT meningkat 3x lebih dari normal serta penyakit jantung kongestif. Obat linagliptin digunakan untuk gangguan fungsi ginjal berat yang mana obat tersebut tidak perlu penyesuaian dosis.

2.9 SGLT-2 Inhibitor. Golongan penghambat SGLT-2 adalah jenis obat yang secara oral tergolong antihiperglikemia baru, kerja obat ini menghambat dari kinerja transporter glukosa di SGLT- 2 dengan penyerapan glukosa kembali di tubuli distal. Golongan obat SGLT-2 Inhibitor adalah sebagai berikut: canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin,.

Tabel 2. Obat Antihiperglikemia Oral (Decroli, 2019)

	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Reduksi AIC	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Menaikkan sekresi insulin	BB akan naik, hipoglikemia	1,0-2,0%	Sangat efektif	Menaikkan BB, hipoglikemia seperti glibenklamid dan klorpropamid
Glinid	Menaikkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Menaikkan BB, pemberian 3 x sehari mahal, hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi gulahati & menahan sensitifitas Insulin	Asidosis laktat, diare, dispepsia	1,0-2,0%	Tidak berkaitan dengan BB	Efek gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Glukosidase-alfa inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lunak	0,5-0,8%	Tidak berkaitan dengan BB	Memberikan efek gastrointestinal pemberian 3x sehari, Mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid, berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazon)	Retensi cairan CHF, fraktur berpotensi timbul infark miokard, mahal
DPP-4	Menaikkan sekresi insulin, menghambat sekresi glugacon	Muntah, sebah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog	Menaikkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Muntah, sebah	0,5-0,1%	Menurunkan BB	Injeksi 2x sehari, Jangkapanjang tidak disarankan, mahal
SGLT-2 Inhibitor	Menghambat penyerapan Kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8-1,0%	Efektif pada kelainan kardiovaskuler	

E. Analisis Farmakoekonomi

Menurut Khoiriyah & Lestari (2018), Farmakoekonomi adalah suatu multidisiplin ilmu mengenai ilmu ekonomi dan kesehatan dengan tujuan untuk memberikan peningkatan taraf kesehatan dengan memperhatikan perawatan kesehatan yang efektif. Kajian farmakoekonomi mampu melakukan penyediaan dan kebijakan bagi pelayanan kesehatan dalam memutuskan suatu keputusan sehingga mampu memonitoring kerasionalan dan keterjangkauan dalam pemilihan obat. Kajian farmakoekonomi umumnya mengenai berbagai strategi yang dilakukan untuk memperoleh keefektifan yang maksimal dengan sumber daya yang memenuhi. Menurut Zebua (2021) Analisis farmakoekonomi terdapat 4 metode analisis yaitu: *Cost Benefit Analysis* (CBA), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Minimization Analysis* (CMA), *Cost Utility Analysis* (CUA).

Tabel 3. Metode Analisis Farmakoekonomi (Zebua, 2021)

Metode Analisis	Karakteristik Analisis
<i>Cost Benefit Analysis</i>	Intervensi yang diperoleh lebih tinggi, perolehan hasil pengobatan dinyatakan dalam rupiah (Rp),valuasi/biaya dinyatakan dalam rupiah
<i>Cost Effectiveness Analysis</i>	Intervensi yang diperoleh sama atau setara valuasi/biaya dinyatakan dalam rupiah
<i>Cost Minimization Analysis</i>	Intervensi yang diperoleh lebih tinggi, perolehan hasil pengobatan dinyatakan dalam <i>Quality Adjusted Life Years</i> (QALY), valuasi/biaya dinyatakan dalam rupiah
<i>Cost Utility Analysis</i>	Intervensi yang diperoleh lebih tinggi, perolehan hasil pengobatan diukur dalam indikator kesehatan, valuasi/biaya dinyatakan dalam rupiah

1. *Cost Utility Analysis* (CUA)

Menurut Khoiriyah & Lestari (2018), CUA adalah suatu metode analisis farmakoekonomi berkaitan pada perbandingan biaya pengobatan dengan kualitas hidup. Metode CUA merupakan metode lanjutan dari CEA. *Outcame* yang dilihat dari metode CUA ini adalah *quality adjusted life years* (QALY) yang diperoleh dari LY dikali dengan nilai *utility*. Nilai *utility* adalah hasil yang diperoleh dari suatu kondisi kesehatan dengan angket kuesioner. Perolehan nilai *utility* dari

angka kisaran 0 hingga 1, yang mana nilai 0 dinyatakan sebagai angka kematian dan 1 dinyatakan sebagai angka sehat sempurna. Perolehan hasil metode CUA menyatakan bahwa informasi mengenai efektivitas biaya pengobatan dengan kualitas hidup yang tinggi. Metode CUA juga mampu mengevaluasi biaya yang diperlukan untuk pengobatan disuatu negara yang ditanggung oleh negara tersebut. Menurut Kemenkes (2013) adapun istilah istilah yang biasa digunakan dalam *Cost Utility Analysis* (CUA) atau Analisis Utilitas Biaya (AUB) , termasuk:

1.1 Utilitas (*utility*). Analisis utilitas biaya (AUB) dinyatakan sebagai hasil dari suatu intervensi yakni nilai *utility* atau tingkat kepuasan pasien setelah memperoleh pelayanan kesehatan dan kualitas hidup (*quality of life*, QoL).

1.2 Kualitas hidup (*quality of life*, QoL). Kualitas hidup pada metode CUA dapat diukur dari dua pendekatan, yaitu pendekatan kuantitas (*duration of life*) dan kualitas (*quality of life*). Kualitas hidup adalah gambaran keadaan yang berkaitan pada modifikasi dari aspek-aspek kehidupan seperti fisik, lingkungan sosial, moral dan politik.

1.3 QALY (*Quality Adjusted Life Years*). Jumlah tahun yang disesuaikan (JTKD) atau *Quality Adjusted Life Years* (QALY) merupakan perolehan hasil dan harapan dari suatu intervensi kesehatan yang berkaitan erat pada kualitas hidup. QALY atau dengan bertambahnya usia (jumlah tahun) dapat dinyatakan sebagai hasil dari intervensi yang nilainya dapat disesuaikan dalam kualitas hidup.

F. Biaya

Menurut Indrayathi, P.A & Noviyanti (2016) Kategori biaya terbagi menjadi 4 yaitu:

1. Biaya medis langsung (*direct medical cost*)

Yaitu biaya yang dikeluarkan untuk membayar pelayanan kesehatan. Biaya tersebut meliputi biaya pengobatan, biaya tes laboratorium, biaya tenaga medis dan biaya pemantauan efektivitas dan efek samping.

2. Biaya non medis langsung (*direct non-medical cost*)

Yaitu biaya yang dikeluarkan dengan tidak berkaitan langsung pada pembelian produk atau jasa untuk pelayanan kesehatan. Biaya tersebut meliputi biaya transportasi dari rumah hingga ke rumah sakit dan sebaliknya, serta biaya makanan yang diperlukan pasien dan atau keluarga pasien.

3. Biaya tidak langsung (*indirect cost*)

Yaitu biaya yang mampu mengurangi produktivitas pasien ataupun keluarga. Biaya ini meliputi kehilangan pendapatan akibat tidak bisa bekerja karena sakit, kehilangan waktu.

4. Biaya tidak teraba (*intangible cost*)

Yaitu biaya yang dihubungkan dengan efek penderitanya pada kehidupannya seperti cemas, lemah, nyeri. Hal tersebut tidak mampu diukur dengan jumlah mata uang, tetapi juga penting bagi pasien ataupun dokter.

G. Rumah Sakit

Menurut Listiyono (2015), rumah sakit merupakan suatu instansi pelayanan kesehatan yang telah menyelenggarakan suatu pelayanan kesehatan bagi perorangan secara rawat inap, rawat jalan dan rawat darurat. Rumah sakit umum merupakan rumah sakit dengan pelayanan kesehatan untuk semua penyakit. Rumah sakit pada dasarnya ialah suatu pemenuhan dan kebutuhan bagi pasien yang diharapkan mampu menyelesaikan masalah kesehatan bagi pasien. Pandangan pasien menyatakan bahwa rumah sakit mampu melakukan pelayanan medis dalam upaya penyembuhan dan pemulihan dalam masa pengobatannya. Pasien selalu mengharapkan pelayanan di rumah sakit dengan siap, cepat, tanggap, nyaman terhadap keluhan dan penyakit pasien.

Menurut Listiyono (2015), Rumah sakit umum memiliki 4 kelas spesifikasi dengan kemampuan yang berbeda beda dalam memberikan pelayanan kesehatan. Tipe rumah sakit dapat disebutkan sebagai berikut:

1. Rumah sakit tipe A

Rumah sakit tipe A adalah jenis rumah sakit tipe atas, yang mana rumah sakit pusat yang kemampuannya dalam melakukan pelayanan medik mencakup dengan fasilitas yang lengkap. Rumah sakit umum tipe A umumnya diperoleh 4 pelayanan medik spesialis dasar seperti: pelayanan kesehatan anak, bedah, penyakit dalam, ginekologi dan obstetri.

2. Rumah sakit tipe B

Rumah sakit tipe B adalah jenis rumah sakit dengan pelayanan kesehatan tingkat sekunder yang mengutamakan pelayanan subspesialis. Rumah sakit tipe B ini mampu menjadirujukan bagi rumah sakit yang memiliki tipe C.

3. Rumah sakit tipe C

Rumah sakit tipe C adalah jenis rumah sakit rujukan dengan satu tingkat diatas pelayanan kesehatan primer. Rumah sakit tipe C ini memiliki pelayanan spesialis dan sub-spesialis.

4. Rumah sakit tipe D

Rumah sakit tipe D adalah jenis rumah sakit dengan pelayanan medis dasar. Pelayanan yang tersedia hanya terdiri dari kesehatan dasar umum dan kesehatan gigi. Rumah sakit Tipe D mempunyai fasilitas dengan paling sedikit 2 pelayanan medis dasar.

H. *Quality OF Life (QoL)*

Kualitas hidup menurut *World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)* merupakan persepsi mengenai kehidupan yang sesuai dengan budaya, nilai-nilai dari tempat tinggal yang membandingkan kehidupannya dengan memiliki tujuan, harapan, dan standar yang telah ditetapkan oleh seseorang. Menurut Yusvita *et al.* (2021) kualitas hidup adalah kontruksi dari berbagai dimensi yang terdiri atas kesejahteraan psikologis, fungsi sosial, keluarga, kesejahteraan spiritual dan status fungsi (perawatan diri). Pasien DM memiliki morbiditas tinggi yang dapat mempengaruhi kualitas kehidupannya. Perlunya kualitas hidup yang baik mampu untuk mempertahankan status kesehatan dan mempertahankan kemampuan fisik yang seoptimal mungkin. Dapat disimpulkan bahwa (*Quality of Life*) atau kualitas hidup yaitu penilaian kehidupan seseorang dengan melihat kemampuannya untuk melaksanakan kegiatan sehari harinya yang dinilai dari berbagai dimensi yaitu fisik, lingkungan, psikologis, dan sosial.

I. Instrumen

Menurut Sappaile (2007), sesuatu yang ditujukan untuk mengukur suatu variabel yang mana digunakan sebagai alat ukur biasanya disebut dengan instrumen. Umumnya instrumen merupakan alat yang digunakan sebagai syarat akademis yang biasanya digunakan sebagai alat untuk mengukur suatu objek atau mengumpulkan data suatu variabel.

Menurut Farahdina (2014), QoL adalah suatu konsep secara luas mengenai persepsi individu terhadap posisi seseorang dari berbagai aspek kehidupan yang ditinjau berdasarkan pengalaman hidup, nilai serta sistem budaya. Kuesioner DQoL ini pada awalnya hanya

digunakan pada percobaan klinis mengenai perbandingan dari dua jenis pengobatan yang manjur pada pasien DM tipe I. Kuesioner DQoL ini akhirnya tidak hanya untuk mengukur pada pasien DM tipe I namun juga memungkinkan bagi pasien DM tipe II, terutama dalam mengukur dan mengidentifikasi kekhawatiran pasien tentang diabetes. Kuesioner DQoL mampu mengukur dampak, kepuasan, dan kekhawatiran pada pasien DM tipe II. Instrumen ini juga mampu mengukur tentang kepuasan individu dari berbagai kehidupannya seperti kekhawatiran individu untuk masa depan, sosial dan mengetahui dampak kehidupan yang ditimbulkan bagi pasien diabetes.

Menurut Bujang *et al.* (2018) Instrumen DQoL telah dikembangkan pada tahun 1998 oleh *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Jumlah kuesioner ini terdiri dari 46 item dan 3 Domain yang tercantum dalam beberapa aspek pada setiap domainnya yang menjadi parameter penilaian kualitas hidup seseorang, yaitu *Satisfaction* (kepuasan) dengan 15 item, *Impact* (dampak) dengan 20 item, *Worry* (khawatir) dengan 11 item yang mencakup worry (*social and vocational issues* (kekhawatiran mengenai pekerjaan dan isu-isu sosial) dengan 7 item dan *Worry about the future effect of diabetes* (kekhawatiran akan dampak masa depan pasien diabetes) dengan 4 item. Instrumen ini telah dilakukan uji validitas dan reliabilitas oleh (DCCT, 1988) dengan 192 sampel. Pengujian tersebut diperoleh nilai uji validitas dengan nilai $r = 0,66-0,92$ serta nilai *Cronbach's alpha* 0,92. Kuesioner ini kemudian di revisi oleh (Bujang *et al.*, 2018) yang dianggap menjadi versi singkat dari instrumen DQoL yang mana tetap mempertahankan penilaian dari tiga domain utama yaitu domain kepuasan, dampak, dan kekhawatiran. Kuesioner DQoL dengan versi revisi ini menjadi 13 item pertanyaan dengan 6 item untuk domain kepuasan, 4 item untuk domain dampak, dan 3 item untuk domain khawatir. Kuesioner versi revisi ini telah dinyatakan valid dan reliabilitas. Kuesioner DQOL kemudian dilakukan uji validitas dan reliabilitas kembali oleh (Sari, 2021) dengan hasil yang valid $<0,05$ juga nilai *cronbach's alpha* 0,862 terbukti reliabel. Domain pada DQoL terbagi menjadi 3 yang dispesifikasikan bagi pasien DM II. Klasifikasi domain dapat disebutkan sebagai berikut:

1. *Satisfaction* (kepuasan)

Tujuan dari domain ini untuk mengetahui tingkatan kepuasan atau perasaan yang baik untuk pasien DM tipe II yang didasarkan pada

persepsi perseorangan.

2. Impact (dampak)

Domain ini berguna untuk mengetahui pengaruh dari penyakit DM tipe II terhadap fisik mereka.

3. Worry (Kekhawatiran)

Domain ini bertujuan untuk mengetahui tingkatan kekhawatiran mengenai pekerjaan, kehidupan serta kekhawatiran terhadap kehidupan di masa yang akan datang

J. Landasan Teori

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit yang menyebabkan kematian dengan kasus yang tinggi sehingga terjadinya peningkatan dalam setiap tahunnya. Berdasarkan data dari *Internasional Diabetes Federation*, pada tahun 2011 kasus DM di Indonesia sebanyak 7,3 juta dan mengalami kenaikan di tahun 2021 sebanyak 19,5 juta. Indonesia juga termasuk urutan ketiga terbesar dengan kasus DM yang tidak terdiagnosa setelah Cina dan India sebesar 14,3 juta dengan prevalensi mencapai 73,7%. Menurut Riskesdas (2018), di provinsi Jawa Tengah prevalensi DM berdasarkan diagnosis dari dokter didapatkan hasil sebesar 1,9% dengan prevalensi di Kabupaten/Kota Sragen mencapai 2,27%, sehingga dapat dinyatakan bahwa prevalensi di Kabupaten/Kota Sragen mempunyai tingkat DM lebih diatas prevalensi se-Jawa Tengah. Perolehan data pengukuran gula darah tertinggi terjadi pada usia 55-64 sebanyak 5,38%. Kasus DM tertinggi berdasarkan jenis kelamin terjadi pada perempuan sebesar 1,97%

DM dikenal sebagai penyakit yang membunuh manusia secara diam-diam atau “*Silent killer*”. Penyakit ini merupakan induk seperti stroke, jantung, asam urat, hipertensi, kolestrol dan juga pembuluh darah. DM termasuk penyakit kronis sehingga membutuhkan waktu pengobatan dalam jangka yang panjang (Mutmainah *et al.*, 2020). Cara mengurangi terjadinya keparahan pada DM dapat dilakukan dengan pengobatan antihiperglikemia oral dan perlunya modifikasi terkait gaya hidup.

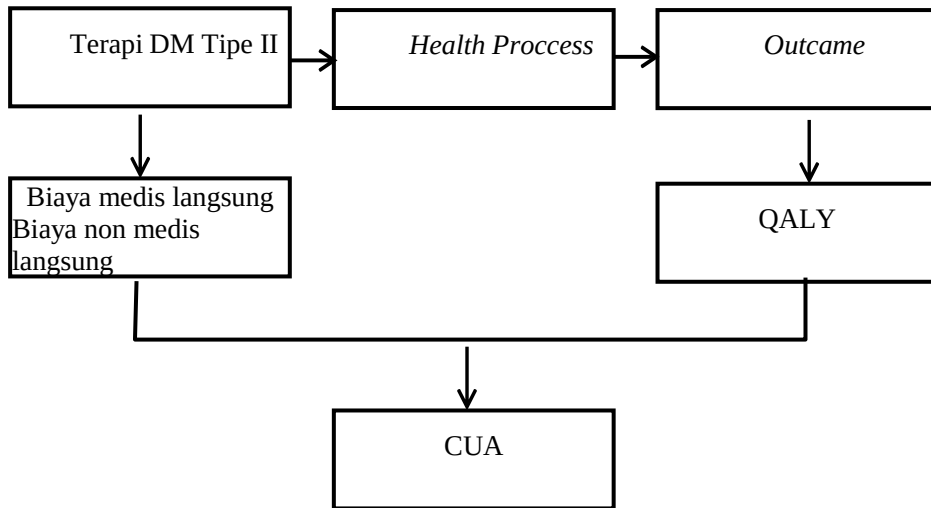
Pasien DM II dengan pengobatan antihiperglikemia oral kombinasi berdasarkan survei yang telah dilakukan di RSUD dr. Soeratto yang menjadi pilihan terapi terbanyak yaitu golongan biguanid (metformin) dan golongan sulfonilurea (gliclazid) serta

golongan tiazolidindion (pioglitazon) dan golongan biguanid (metformin). Metformin dapat dijadikan sebagai pilihan pertama untuk terapi tunggal maupun terapi kombinasi untuk pasien DM tipe II. Gliclazid merupakan antihiperglikemia oral golongan sulfonilurea generasi kedua (R. M. Sari *et al.*, 2011). Golongan sulfonilurea bekerja dengan merangsang sekresi pankreas kemudian senyawa biguanid tersebut diberi kesempatan untuk bekerja secara efektif (Putra & Permana, 2021). Spektrum efek yang besar dari pioglitazon menjadikan kombinasi metformin dan pioglitazon menjadi pilihan pengobatan yang menjanjikan, tidak hanya dalam mengoptimalkan pengelolaan kontrol glikemik namun juga dalam pencegahan komplikasi kardiovaskular pada diabetes (Derosa & Salvadeo, 2007).

DM memerlukan pengobatan besar yang dapat membebani pasien maupun keluarga. Tingginya biaya perawatan rawat jalan di Indonesia untuk pasien DM, diperkirakan mencapai Rp 1,5 milyar dalam per hari atau Rp 500 milyar per tahun, sehingga diperlukan adanya upaya pencegahan dan penanggulangan penyakit (Sabarinah *et al.*, 2019). Penelitian terdahulu Isnani *et al.*, (2021) membandingkan efektivitas biaya penggunaan antidiabetes oral yang di kombinasi untuk pasien DM tipe II rawat jalan. Perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian ini yaitu metode yang digunakan adalah *Cost Utility Analysis* (CUA), selain itu antihiperglikemia kombinasi oral yang lebih *cost utility* dan efektif juga berbeda. Kajian farmakoekonomi menjadi alternatif dalam pemilihan pengobatan yang rasional dengan manfaat tinggi dan biaya yang murah.

K. Keterangan Empiris

1. Nilai biaya medis dan non biaya medis kombinasi obat gliclazid-metformin dan metformin-pioglitazon pada pengobatan DM Tipe II dapat dihitung dan dipaparkan dalam nilai rupiah.
2. Nilai *utility* dapat dihitung dan disampaikan dalam bentuk *Quality Adjusted Life Years* (QALY).
3. Perbandingan obat mana yang lebih *cost utility* dapat disampaikan dalam bentuk nilai *st Utility Ratio* (CUR).

L. Kerangka Pikir**Gambar 2. Kerangka pikir.**