

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya sehingga terjadi peningkatan kadar gula darah yang dapat menyebabkan kerusakan jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, menjadi salah satu dari 4 penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia (WHO, 2016).

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2017). Insulin adalah hormon yang diproduksi di pankreas yang memungkinkan glukosa dari makanan untuk masuk ke sel tubuh di mana diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan sehingga berfungsi. Seseorang dengan penyakit diabetes melitus tidak dapat menyerap glukosa dengan benar, dan glukosa akan tetap beredar di dalam darah (kondisi yang dikenal sebagai hiperglikemia) sehingga merusak jaringan tubuh dari waktu ke waktu. Kerusakan ini dapat menyebabkan gangguan kesehatan dan menimbulkan komplikasi (IDF, 2013).

Diabetes melitus terbagi menjadi 2 tipe utama, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 di karakterisasikan dengan ketidak mampuan produksi insulin karena kerusakan sel pankreas akibat reaksi autoimun, sedangkan diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang melibatkan beberapa patofisiologi, termasuk gangguan

fungsi pulau Langerhans dan resistensi insulin yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan produksi glukosa hepatic puasa yang tinggi (Wisudanti, 2016).

2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

World Health Organization (WHO) memperkirakan adanya kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya peningkatan jumlah penderita penyakit diabetes melitus di Indonesia mulai dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Decroli, 2019).

Prevalensi penderita diabetes melitus di seluruh dunia sangat tinggi dan cenderung akan meningkat setiap tahun. Jumlah penderita diabetes melitus di seluruh dunia mencapai 422 juta penderita pada tahun 2014. Jumlah penderita tersebut jauh meningkat dari tahun 1980 yang hanya 180 juta penderita. Jumlah penderita diabetes melitus yang tinggi terdapat di wilayah *South East Asia* dan *Western Pacific* yang jumlahnya mencapai setengah dari jumlah seluruh penderita diabetes melitus di seluruh dunia. Satu dari sebelas penduduk merupakan penderita diabetes melitus dan 3,7 juta kematian disebabkan oleh diabetes melitus maupun komplikasi dari diabetes melitus (WHO, 2016).

Penderita diabetes melitus di Indonesia berdasarkan data dari IDF pada tahun 2014 berjumlah 9,1 juta atau 5,7 % dari total penduduk. Jumlah tersebut hanya untuk penderita diabetes melitus yang telah terdiagnosis dan masih banyak penderita diabetes melitus yang belum terdiagnosis. Indonesia pada tahun 2013 berada diperingkat ke-7 penderita diabetes melitus terbanyak di dunia dengan jumlah penderita 7,6 juta (PERKENI, 2015).

Tingginya prevalensi diabetes melitus yang sebagian besar tergolong dalam diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh interaksi antara faktor-

faktor rentan genetik dan paparan terhadap lingkungan. Lingkungan yang diperkirakan dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 adalah perpindahan dari pedesaan ke perkotaan atau urbanisasi yang kemudian menyebabkan perubahan gaya hidup dari seseorang. Diantaranya adalah kebiasaan makan yang tidak seimbang akan menyebabkan obesitas. Kondisi obesitas tersebut akan memicu timbulnya diabetes melitus tipe 2. Pada orang dewasa, obesitas akan memiliki risiko timbulnya diabetes melitus tipe 2 sampai 4 kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan status gizi normal. Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovary syndrome* (PCOS), penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, penyakit jantung koroner (PJK), atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD), mengkonsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, mengkonsumsi kopi dan kafein (Kurniawaty, 2016). Kejadian diabetes melitus tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar (Fatimah, 2015).

2.1.3 Etiologi Diabetes Melitus

Menurut PERKENI (2015), Secara garis besar patogenesis diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh delapan hal berikut :

2.1.3.1 Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis diabetes melitus tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 (*Glucagon like peptide 1*) agonis dan DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) inhibitor.

2.1.3.2 Liver

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (*hepatic glucose production*)

meningkat. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, dengan mekanisme kerja menekan pada proses gluconeogenesis.

2.1.3.3 Otot

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi gangguan kerja dari insulin yang multiple didalam intramio selular, akibat gangguan fosforilasi tirosin ini sehingga terjadi gangguan transport glukosa pada sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat antidiabetik yang bekerja pada jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

2.1.3.4 Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, akan menyebabkan terjadinya peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas FFA (*Free Fatty Acid*) pada plasma. Peningkatan pada FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan menyebabkan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu proses sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA disebut sebagai lipotoxocity. Obat antidiabetik yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

2.1.3.5 Usus

Glukosa yang konsumsi akan memicu respon insulin jauh lebih besar dibandingkan jika diberikan secara intravena. Efek yang terjadi dikenal sebagai efek incretin dijalankan oleh 2 hormon glucagon like polypeptide 1 (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada penderita diabetes melitus tipe 2 didapatkan defisiensi hormon GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Disamping hal tersebut incretin akan dipecah keberadaannya oleh enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam waktu beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida

yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat antidiabetik yang bekerja sebagai menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah akarbosa.

2.1.3.6 Sel Alfa Pankreas

Sel α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam proses hiperglikemia. Sel α berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya didalam plasma akan mengalami peningkatan. Peningkatan ini menyebabkan *human genom project* (HGP) dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibandingkan orang yang normal. Obat antidiabetik yang menghambat sekresi glukagon atau yang menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin.

2.1.3.7 Ginjal

Ginjal merupakan organ tubuh yang berperan dalam pathogenesis diabetes melitus tipe 2. Ginjal memfiltrasikan sekitar 163 gram glukosa dalam sehari. 90% dari glukosa terfiltrasi akan diserap kembali melalui kerja SGLT 2 (*Sodium Glucose co Transporter*) pada bagian convulated tubulus proksimal. Sedangkan 10% sisanya akan di absorpsi melalui kerja SGLT-1 didalam tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada lagi glukosa dalam urine. Pada penderita diabetes melitus akan terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT 2. Obat yang menghambat kinerja SGLT 2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa didalam tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan melewati urine. Obat antidiabetik yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

2.1.3.8 Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada orang yang obesitas yang diabetes melitus maupun non diabetes melitus, ditemukan hiper insulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan

makanan akan terjadi peningkatan akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat antidiabetik yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena ketidakmampuan insulin bekerja secara optimal, jumlah insulin tidak dapat memenuhi kebutuhan atau dari keduanya. Gangguan metabolisme tersebut terjadi karena 3 hal yaitu : 1) karena kerusakan pada sel-sel beta pankreas disebabkan karena pengaruh dari luar seperti zat-zat kimia, virus dan bakteri, 2) penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas, 3) terjadi karena kerusakan pada reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015).

Dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu :

1. Resistensi insulin
2. Disfungsi sel B pancreas

Diabetes melitus tipe 2 tidak disebabkan oleh kekurangan sekresi insulin, tetapi disebabkan karena sel-sel sasaran insulin tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebih namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

Pada proses awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas.

Kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatimah, 2015).

2.1.5 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologi, menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2016 menjadi 4, yaitu : 1) Diabetes Melitus tipe 1 yaitu kerusakan sel β pankreas sehingga terjadi kekurangan produksi insulin absolut, 2) Diabetes Melitus tipe 2 yaitu gangguan sekresi insulin dengan resistensi insulin, 3) Diabetes Melitus gestasional yaitu Diabetes Melitus terjadi selama kehamilan trimester kedua atau ketiga, dan 4) Diabetes Melitus tipe khusus karena penyebab lain (sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatus dan *maturity onset diabetes of the young*), penyakit pankreas eksokrin seperti fibrosis kistik, akibat obat atau zat kimia seperti penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan *Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome* (HIV / AIDS) atau setelah transplantasi organ.

Klasifikasi diabetes melitus antara lain :

2.1.5.1 Diabetes melitus tipe 1

Diabetes Melitus yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pankreas. kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik (PERKENI, 2015).

2.1.5.2 Diabetes melitus tipe 2

Penyebab diabetes melitus tipe 2 seperti yang diketahui adalah resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan sangat

mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut (PERKENI, 2015).

2.1.5.3 Diabetes melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain penyebabnya sangat bervariasi, antara lain yaitu disebabkan oleh efek genetik dari fungsi sel beta, efek genetik dari kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat-obatan, zat-zat kimia, infeksi, kelainan imunologi, dan sindrom dari genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus (PERKENI, 2015). Diabetes melitus karena penyebab lain misalnya karena sindrom diabetes melitus monogenik (seperti diabetes melitus neonatal dan diabetes melitus onset usia lanjut pada wanita muda), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes melitus yang dipicu oleh penggunaan obat glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2018).

2.1.3.4 Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus dengan kehamilan (diabetes melitus gestational atau DMG) adalah kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan *insulin resistance* (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*). Kondisi diabetes seperti ini biasa di alami sementara oleh ibu hamil selama masa kehamilan. Diabetes melitus gestasional pada kehamilan terjadi karena perubahan hormonal dan metabolik. Perubahan metabolik ini ditandai dengan peningkatan dari kadar glukosa dalam darah akibat pemenuhan kebutuhan energi untuk ibu dan janin. Perubahan hormonal ini ditandai dengan meningkatnya hormon esterogen dan hormon progesterin. Peningkatan hormon estrogen dan hormon progesterin ini mengakibatkan keadaan jumlah atau fungsi insulin ibu hamil tidak optimal sehingga terjadi perubahan kinetika insulin dan resistensi terhadap efek insulin (Rahayu, 2016).

2.1.6 Faktor Resiko Diabetes Melitus

Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus yang sebagian besar diabetes melitus tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah serta faktor lain. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan diabetes melitus (*first degree relative*) umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita diabetes melitus gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ($< 2,5$ kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² atau lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan ≥ 90 cm pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemi dan diet tidak sehat (Fatimah, 2015).

Menurut Fatimah (2015), faktor resiko diabetes melitus antara lain :

1. Obesitas (kegemukan)

Terdapat hubungan yang bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada tingkat kegemukan dengan IMT > 23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200 mg%.

2. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer.

3. Riwayat Keluarga Diabetes Melitus

Seorang yang menderita diabetes melitus diduga mempunyai gen diabetes. Diduga bahwa bakat diabetes merupakan gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita diabetes melitus.

4. Dislipidemia

Adalah keadaan yang terjadi dengan kenaikan kadar lemak dalam darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan

plasma insulin dengan rendahnya *High Density Lipoprotein* (HDL) < 35 mg/dl) sering didapat pada pasien diabetes melitus.

5. Umur

Berdasarkan penelitian, usia yang terbanyak terkena diabetes melitus adalah > 45 tahun.

6. Riwayat persalinan

Riwayat aborsi berulang, melahirkan bayi cacat atau berat badan bayi > 4000 gram.

7. Faktor Genetik

Diabetes melitus tipe 2 berasal dari interaksi genetik dan berbagai faktor mental. Penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agregasi familial. Risiko empiris dalam hal terjadinya diabetes melitus tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orang tua atau saudara kandung mengalami penyakit ini.

8. Alkohol dan Rokok

Perubahan-perubahan dalam gaya hidup berhubungan dengan peningkatan frekuensi diabetes melitus tipe 2. Kebanyakan peningkatan ini dihubungkan dengan meningkatnya obesitas dan pengurangan ketidak aktifan fisik, faktor-faktor lain yang berhubungan yaitu perubahan dari lingkungan tradisional ke lingkungan kebarat-baratan meliputi perubahan dalam konsumsi alkohol dan rokok, juga berperan dalam peningkatan diabetes melitus tipe 2. Alkohol akan mengganggu metabolisme gula darah terutama pada penderita diabetes melitus, sehingga mempersulit regulasi gula darah dan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Seseorang akan mengalami peningkatan tekanan darah jika mengkonsumsi alkohol lebih dari 60 ml/hari yang setara dengan 100 ml proof wiski, 240 ml wine.

Menurut KEMENKES nomor 4 tahun 2019, faktor risiko penyakit diabetes melitus tipe 2 adalah sebagai berikut :

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi :

- a. Usia \geq 40 tahun
- b. Ada riwayat keluarga diabetes melitus

- c. Riwayat pernah menderita diabetes gestasional
 - d. Riwayat berat badan lahir rendah, kurang dari 2500 gram
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi :
- a. Kegemukan ($BB > 120\%$ BB ideal atau $IMT > 23 \text{ kg/m}^2$) dan lingkar perut pria $\geq 90 \text{ cm}$ dan wanita $\geq 80 \text{ cm}$
 - b. Kurangnya aktivitas fisik
 - c. Hipertensi, tekanan darah di atas 140/90 mmHg
 - d. Riwayat dislipidemia, kadar lipid (Kolesterol HDL $\leq 35 \text{ mg/dL}$ dan atau Trigliserida $\geq 250 \text{ mg/dL}$)
 - e. Memiliki riwayat penyakit kardiovaskular
 - f. Diet tidak sehat, dengan tinggi gula dan rendah serat
 - g. Merokok

2.1.7 Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

Menurut KEMENKES nomor 4 tahun 2019, Tanda dan gejala penyakit diabetes melitus dapat berupa :

1. Keluhan Klasik, yaitu :
 - a. Sering kencing (poliuria)
 - b. Cepat lapar (polifagia)
 - c. Sering haus (polidipsi)
 - d. Berat badan menurun cepat tanpa penyebab yang jelas
 - e. Tenaga kurang atau lemas
2. Keluhan lainnya, yaitu :
 - a. Kesemutan
 - b. Gatal di daerah genitalia
 - c. Keputihan pada wanita (flour albus)
 - d. Luka sulit sembuh
 - e. Bisul yang hilang timbul
 - f. Penglihatan kabur
 - g. Mudah mengantuk
 - h. Disfungsi ereksi

2.1.8 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis penyakit diabetes melitus sangat menentukan perkembangan penyakit diabetes melitus pada penderita. Seseorang yang menderita diabetes melitus tetapi tidak terdiagnosis dengan cepat akan mempunyai resiko yang lebih besar menderita komplikasi dan kesehatan yang memburuk (WHO, 2016). Diagnosis diabetes melitus dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang disarankan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan alat glukometer (PERKENI, 2015).

Alat diagnostik glukometer (rapid) digunakan untuk melakukan pemantauan hasil pengobatan dan tidak dianjurkan untuk diagnosis. Diabetes melitus tidak dapat didiagnosis dengan berdasarkan kadar glukosa dalam urin (glukosuria). Keluhan dan gejala diabetes melitus yang muncul pada seseorang dapat membantu dalam mendiagnosis diabetes melitus (PERKENI, 2015).

Kriteria diagnosis Diabetes Melitus menurut PERKENI (2015), adalah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa pada kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg.
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
4. Pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National *Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dl, glukosa darah puasa > 126 mg/dl sudah cukup untuk

mendiagnosis diabetes melitus. Untuk diagnosis diabetes melitus dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperiksa glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa. Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis diabetes melitus pada hari yang lain atau *Oral glucose tolerance test* (TTGO atau tes toleransi glukosa oral) yang abnormal. Ada perbedaan antara uji diagnostik diabetes melitus dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik dilakukan pada seseorang yang menunjukkan gejala diabetes melitus, sedangkan pada pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi orang yang tidak terdapat gejala, tetapi punya resiko diabetes melitus (usia > 45 tahun, berat badan lebih, hipertensi, riwayat keluarga diabetes melitus, riwayat abortus berulang, melahirkan bayi > 4000 gr, kolesterol HDL < 35 mg/dl, atau trigliserida \geq 250 mg/dl). Uji diagnostik dilakukan pada mereka yang positif uji penyaring (Fatimah, 2015).

2.1.9 Komplikasi Diabetes Melitus

Menurut Ernawati (2013), komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

2.1.9.1 Komplikasi akut atau gangguan keseimbangan kadar gula darah dalam jangka waktu pendek meliputi hipoglikemi, ketoasidosis diabetik dan sindrom HHNK (Koma hiperglikemik hiperosmolar non ketotik) atau *hyperosmolar nonketotik* (HONK).

1. Hipoglikemi

Hipoglikemi adalah keadaan gawat darurat yang dapat terjadi pada perjalanan penyakit diabetes melitus. Glukosa merupakan bahan bakar utama untuk melakukan metabolisme di otak. Sehingga kadar glukosa darah harus selalu diatas kadar kritis, merupakan salah satu fungsi penting sistem pengatur glukosa darah. Hipoglikemi merupakan keadaan dimana kadar gula darah abnormal yang rendah yaitu dibawah 50 hingga 60 mg/dl (2,7 hingga 3,3 mmol/ L

2. Ketoasidosis diabetik (KAD)

KAD adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia (kadar glukosa >250 mg/dl), asidosis (pH <7,35) dan ketosis ($\text{HCO}_3 < 15$ mmol/L), terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relative. Keadaan komplikasi akut ini memerlukan penanganan yang tepat karena merupakan ancaman kematian bagi penderita diabetes.

2.1.9.2 Komplikasi kronis dibagi menjadi 2 yaitu :

1. Komplikasi makrovaskuler

Menurut Ernawati (2013), komplikasi makrovaskuler meliputi penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskuler, dan penyakit vaskuler perifer.

a. Penyakit arteri koroner

Penyakit arteri koroner yang menyebabkan penyakit jantung koroner merupakan salah satu komplikasi makrovaskuler yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1 maupun diabetes melitus tipe 2. Proses terjadinya penyakit jantung koroner pada penderita diabetes melitus disebabkan karena kontrol glukosa darah yang buruk dalam waktu yang lama disertai dengan beberapa gangguan seperti hipertensi, resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperamilinemia, dislipidemia, gangguan sistem koagulasi dan hiperhormosisteinemia.

b. Penyakit serebrovaskuler

Penyakit serebrovaskuler pasien diabetes melitus memiliki kesamaan dengan pasien non diabetes melitus, namun pasien diabetes melitus memiliki kemungkinan dua kali lipat mengalami penyakit kardiovaskuler. Pasien yang mengalami perubahan aterosklerotik dalam pembuluh darah serebral atau pembentukan emboli ditempat lain dalam sistem pembuluh darah sering terbawa aliran darah dan

terkadang terjepit dalam pembuluh darah serebral. Keadaan ini dapat menyebabkan serangan iskemia sesaat atau *Transient Ischemic Attack* (TIA).

c. Penyakit vaskuler perifer

Pasien diabetes melitus beresiko mengalami penyakit oklusif arteri perifer dua hingga tiga kali lipat dibandingkan pasien non diabetes melitus. Hal ini disebabkan pasien diabetes melitus cenderung mengalami perubahan aterosklerotik dalam pembuluh darah besar pada ekstermitas bawah. Pasien dengan gangguan pada vaskuler perifer akan mengalami berkurangnya denyut nadi perifer dan klaudikasio intermiten (nyeri pada pantat atau betis ketika berjalan). Penyakit oklusif arteri yang parah pada ekstermitas bawah merupakan penyebab utama terjadinya ganggren yang dapat berakibat amputasi pada pasien diabetes melitus.

2. Komplikasi mikrovaskuler

Menurut KEMENKES nomor 4 tahun 2019, komplikasi mikrovaskuler yaitu kerusakan mata (retinopati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan sistem saraf (neuropati).

a. Retinopati

Retinopati diabetik adalah komplikasi mikrovaskuler yang paling umum di antara penderita diabetes dan menyebabkan lebih dari 10.000 baru kasus kebutaan per tahun. Retinopati terkait dengan hiperglikemia berkepanjangan, dan beberapa bukti menyatakan bahwa retinopati dapat dimulai 7 tahun sebelum diagnosis klinis diabetes melitus tipe 2. Lamanya menderita diabetes adalah prediktor yang paling signifikan terhadap terjadinya gangguan penglihatan pada orang-orang dengan diabetes melitus tipe 2.

b. Nefropati

Nefropati diabetik didefinisikan sebagai proteinuria persisten (lebih dari 500 mg protein atau 300 mg albumin per 24 jam) pada pasien tanpa infeksi saluran kemih atau penyakit lain yang menyebabkan proteinuria. Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1, perkembangan nefropati klinis terjadi relatif terlambat namun, pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, proteinuria diabetes dapat terjadi saat diagnosis. Nefropati diabetik juga terkait dengan risiko peningkatan tekanan darah dan hipertensi.

c. Neuropati

Neuropati perifer adalah komplikasi yang paling umum terlihat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di klinik rawat jalan. Paresthesia, mati rasa, atau nyeri merupakan gejala yang dominan. Kaki lebih sering terkena dibandingkan tangan. Manifestasi klinis dari neuropati otonom diabetes termasuk takikardia pada saat istirahat, intoleransi terhadap latihan, hipotensi ortostatik, konstipasi, gastroparesis, disfungsi ereksi, disfungsi sudomotor (anhidrosis, intoleransi panas, berkeringat atau kulit kering), gangguan fungsi neurovaskular, dan kegagalan otonom hipoglikemia.

2.1.10 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus secara umum adalah untuk meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

1. Tujuan jangka pendek : menghilangkan keluhan diabetes melitus, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang : untuk menghambat terjadinya progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir : pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas diabetes melitus.

Untuk mencapai tujuan tersebut maka diperlukan dengan penanganan terhadap glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui penanganan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015).

Penatalaksanaan terapi Diabetes Melitus menurut Fatimah (2015), adalah sebagai berikut :

1. Diet

Pada penyandang diabetes melitus dianjurkan makan seperti pada masyarakat umumnya yaitu memakan makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penderita diabetes melitus perlu diperhatikan pentingnya makan teratur dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada orang yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang diperbolehkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang yaitu karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10-15%. Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) yaitu alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan.

2. *Exercise* (latihan fisik/olahraga)

Disarankan latihan fisik secara teratur (3 sampai 4 kali dalam seminggu) selama kurang lebih 30 menit, yang sifatnya sesuai dengan *Continous, Rhythmical, Interval, Progresive, Endurance* (CRIPE) atau sesuai dengan kemampuan pasien. Sebagai contohnya adalah olah raga ringan jalan kaki biasa selama 30 menit. Hindarkan dari kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan.

3. Pendidikan Kesehatan

Pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengelolaan. Pendidikan kesehatan pencegahan primer harus diberikan kepada kelompok masyarakat resiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien diabetes melitus. Sedangkan pendidikan

kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap diabetes melitus dengan penyulit menahun.

4. Obat Oral Hipoglikemik

Apabila pasien sudah melaksanakan anjuran pengaturan makan dan latihan fisik secara tepat tetapi masih tidak berhasil dalam mengendalikan kadar gula darah maka dapat dipertimbangkan pemakaian obat hipoglikemik.

2.1.11 Obat Antidiabetik Oral Diabetes Melitus

Apabila kadar glukosa dalam darah belum mencapai sasaran, dilakukan dengan perawatan secara farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau dengan suntikan insulin. Pemilihan obat untuk pasien diabetes melitus tipe 2 memerlukan pertimbangan yang banyak agar sesuai dengan kebutuhan pasien. Pertimbangan itu meliputi, lamanya menderita diabetes, adanya komorbid dan jenis komorbidnya, riwayat pengobatan sebelumnya, riwayat hipoglikemia sebelumnya, dan kadar hemoglobin A (HbA) dengan pertimbangan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi. Saat keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun cepat, terdapatnya ketonuria, terapi insulin dapat segera diberikan. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus dijelaskan kepada pasien (Decroli, 2019).

Menurut PERKENI (2015), Berdasarkan cara kerjanya, obat anti hiperglikemia oral (OHO) dibagi menjadi 5 golongan :

1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin *Secretagogue*)

a. Sulfonilurea

Obat antidiabetik golongan ini memiliki efek utama untuk meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah terjadi hipoglikemia dan meningkatnya berat badan. Hati-hati dalam menggunakan sulfonilurea terhadap pasien dengan

risiko tinggi hipoglikemia seperti orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal.

b. Glinid

Glinid adalah obat yang mekanisme kerjanya sama dengan obat sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan dari obat ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diserap atau diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

a. Metformin

Metformin mempunyai efek utama yaitu untuk mengurangi produksi glukosa dalam hati (glukoneogenesis), dan mekanisme kerja memperbaiki ambilan glukosa pada jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (*glomerular filtration rate* (GFR) 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruktif kronis, gagal jantung). Efek samping yang mungkin terjadi berupa gangguan pada saluran pencernaan seperti gejala dispepsia.

b. Tiazolidindion (TZD).

Tiazolidindion merupakan agonis dari *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR-gamma), yaitu suatu reseptor utama yang terdapat antara lain pada sel otot, lemak, dan hati. Golongan obat ini mempunyai efek untuk menurunkan resistensi terhadap insulin dengan mekanisme kerja meningkatkan jumlah

protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa jaringan perifer. Mekanisme kerja dari Tiazolidindion yaitu meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontra indikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat menyebabkan memperberat edema atau retensi cairan. Hati-hati penggunaan pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Contoh/ obat golongan ini adalah Pioglitazone.

3. Penghambat Absorpsi Glukosadi saluran pencernaan

a. Penghambat Alfa Glukosidase

Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga memiliki efek untuk menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak dapat digunakan pada keadaan : *glomerular filtration rate (GFR) \leq 30ml/min/1,73 m²*, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin akan terjadi berupa bloating atau penumpukan gas dalam usus sehingga sering menimbulkan terjadinya flatus. Untuk mengurangi efek samping pada awal pemberian diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

4. Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV)

Obat antidiabetes golongan penghambat DPP-IV dengan menghambat kerja dari enzim DPP-IV sehingga pada GLP-1 (Glucose Like Peptide-1) tetap dalam keadaan konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk peningkatan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung pada kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin.

5. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang mekanisme kerjanya dengan menghambat penyerapan kembali oleh glukosa di tubulus distal ginjal dengan cara menghambat

kinerja dari transporter glukosa SGLT-2. Contoh obat golongan ini antara lain : Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin dan Ipragliflozin.

2.1.12 Terapi Kombinasi Obat Antidiabetik Oral Diabetes Melitus

Dalam penatalaksanaan diabetes melitus, kadang diperlukan pemberian obat anti hiperglikemia oral tunggal atau oral kombinasi. Dalam pemberian obat anti hiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dari dosis rendah, kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons dari kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat anti hiperglikemia oral baik secara terpisah ataupun obat kombinasi dalam dosis tetap, harus dengan menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Belakangan ini telah dipasarkan sediaan obat kombinasi dalam dosis tetap yakni 2 golongan obat oral antidiabetik dalam 1 kemasan. Sediaan ini dibuat untuk meningkatkan kepatuhan penderita diabetes melitus karena cara minum obat yang lebih sederhana. Pemberian obat kombinasi dalam dosis tetap ini hanya dianjurkan pada pasien diabetes melitus yang telah stabil dengan pemberian jenis obat diabetes melitus dengan dosis tertentu (KEMENKES RI, 2019).

Tabel 2. 1 Profil Obat Antihiperglikemia Oral Yang Tersedia Di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Umum	Efek Utama	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 & menghambat sensitifitas insulin	Dyspepsia, diare dan asidosis laktat		1,0-2,0%
Penghambat Alfa Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen tinja lembek		0,5-0,8%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema		0,5-1,4%
Penghambat DPP-	Meningkatkan	Sebah, muntah		0,5-0,8%

IV	sekresi insulin, menghambat sekresi glukosa		
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa ditubuli distal ginjal	Dehidrasi infeksi saluran kemih	0,8-1,0%

Sumber : (PERKENI, 2015)

2.2 Rumah Sakit

2.2.1 Pengertian Rumah Sakit

Menurut PERMENKES nomor 30 tahun 2020, Rumah sakit merupakan suatu institusi pelayanan terhadap kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna dengan menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

Rumah sakit adalah suatu organisasi yang dilakukan oleh para tenaga medis profesional yang telah terorganisir baik dari sarana prasarana kedokteran yang permanen, pelayanan kedokteran, asuhan keperawatan yang berkesinambungan, diagnosis maupun pengobatan terhadap penyakit yang diderita oleh pasien (Supartiningsih, 2017).

2.2.2 Tugas Rumah Sakit

Menurut PERMENKES nomor 69 tahun 2018, Setiap Rumah Sakit mempunyai kewajiban:

- a. memberikan informasi yang benar dan tepat tentang pelayanan Rumah Sakit kepada masyarakat.
- b. memberi pelayanan kesehatan yang aman, bermutu, anti diskriminasi, dan efektif dengan mengutamakan kepentingan pasien sesuai dengan standar pelayanan Rumah Sakit.
- c. memberikan pelayanan gawat darurat kepada pasien sesuai dengan kemampuan pelayanannya.

- d. berperan aktif dalam memberikan bantuan pelayanan kesehatan pada bencana, sesuai dengan kemampuan pelayanannya.
- e. menyediakan sarana dan pelayanan bagi masyarakat tidak mampu atau miskin.
- f. melaksanakan fungsi sosial.
- g. membuat, melaksanakan, dan menjaga standar mutu pelayanan kesehatan di Rumah Sakit sebagai acuan dalam melayani pasien.
- h. menyelenggarakan rekam medis.
- i. menyediakan sarana dan prasarana umum yang layak meliputi sarana ibadah, parkir, ruang tunggu, sarana untuk orang cacat, wanita menyusui, anak-anak dan lanjut usia.
- j. melaksanakan sistem rujukan.
- k. menolak keinginan pasien yang bertentangan dengan standar profesi dan etika serta peraturan perundang-undangan.
- l. memberikan informasi yang benar, jelas dan jujur mengenai hak dan kewajiban pasien.
- m. menghormati dan melindungi hak pasien.

2.2.3 Klasifikasi Rumah Sakit

Menurut PERMENKES Nomor 56 Tahun 2014, Rumah Sakit sebagai sarana pelayanan kesehatan, diselenggarakan secara berjenjang dan fungsi rujukan, sehingga rumah sakit umum dan rumah sakit khusus diklasifikasikan berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanan rumah sakit. Berdasarkan pada jenis pelayanan yang diberikan, Rumah Sakit dikategorikan menjadi Rumah Sakit Umum dan Rumah Sakit Khusus. Rumah sakit umum merupakan rumah sakit yang memberikan pelayanan kesehatan pada semua bidang dan jenis penyakit. Rumah sakit khusus merupakan rumah sakit yang menyediakan pelayanan utama pada satu jenis atau satu bidang penyakit tertentu saja berdasarkan jenis penyakit, organ, disiplin ilmu, golongan umur atau kekhususan lainnya.

1. Rumah Sakit Umum diklasifikasikan menjadi :
 - a. Rumah Sakit Umum Kelas A : pelayanan yang diberikan antara lain : Pelayanan medik (6 pelayanan medik), kefarmasian,

keperawatan dan kebidanan, penunjang klinik, penunjang nonklinik, rawat inap. Jumlah tempat tidur perawatan kelas III paling sedikit 30 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik Pemerintah dan 20 % dari seluruh tempat tidur untuk rumah sakit milik swasta. Sedangkan jumlah tempat tidur perawatan intensif sebanyak 5 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik pemerintah dan swasta.

- b. Rumah Sakit Umum Kelas B : Pelayanan medik (6 pelayanan medik), kefarmasian, keperawatan dan kebidanan, penunjang klinik, penunjang nonklinik, rawat inap. Jumlah tempat tidur perawatan kelas III paling sedikit 30 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit Milik Pemerintah dan 20 % dari seluruh tempat tidur untuk rumah sakit milik swasta. Sedangkan jumlah tempat tidur perawatan intensif sebanyak 5 % dari seluruh tempat tidur untuk rumah sakit milik pemerintah dan swasta.
- c. Rumah Sakit Umum Kelas C : Pelayanan medik (7 pelayanan medik), kefarmasian, keperawatan dan kebidanan, penunjang klinik, penunjang nonklinik, rawat inap. Jumlah tempat tidur perawatan kelas III paling sedikit 30 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik pemerintah dan 20 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik swasta. Sedangkan jumlah tempat tidur perawatan intensif sebanyak 5 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik pemerintah dan swasta.
- d. Rumah Sakit Umum Kelas D : Pelayanan yang diberikan antara lain pelayanan medik (4 pelayanan medis), dan pelayanan kefarmasian, keperawatan dan kebidanan, penunjang klinik, penunjang nonklinik, rawat inap. Jumlah tempat tidur perawatan kelas III paling sedikit 30 % dari seluruh tempat tidur untuk rumah sakit milik pemerintah dan 20 % dari seluruh tempat tidur untuk rumah sakit milik swasta. Sedangkan jumlah tempat tidur perawatan intensif sebanyak 5 % dari seluruh tempat tidur untuk Rumah Sakit milik pemerintah dan swasta.

- e. Rumah Sakit Umum Kelas D pratama : didirikan dan diselenggarakan bertujuan agar menjamin ketersediaan dan meningkatkan aksesibilitas masyarakat terhadap suatu pelayanan kesehatan pada tingkat kedua. RSUD Kelas D Pratama hanyalah dapat didirikan dan diselenggarakan di daerah tertinggal, perbatasan, atau kepulauan yang sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
2. Rumah Sakit Khusus diklasifikasikan menjadi:
 - a. Rumah Sakit Khusus Kelas A : Rumah sakit khusus kelas A merupakan rumah sakit khusus yang mempunyai fasilitas dan kemampuan paling sedikit pelayanan medik spesialis dan pelayanan medik subspesialis sesuai kekhususan yang lengkap.
 - b. Rumah Sakit Khusus Kelas B : Rumah sakit khusus kelas B merupakan rumah sakit khusus yang mempunyai fasilitas dan kemampuan paling sedikit pelayanan medik spesialis dan pelayanan medik subspesialis sesuai kekhususan yang terbatas.
 - c. Rumah sakit khusus kelas C : Rumah Sakit Khusus kelas C merupakan Rumah Sakit Khusus yang mempunyai fasilitas dan kemampuan paling sedikit pelayanan medik spesialis dan pelayanan medik subspesialis sesuai kekhususan yang minimal.

2.3 Farmakoekonomi

2.3.1 Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi diartikan sebagai cabang ekonomi kesehatan yang mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan biaya dan konsekuensi dari produk dan layanan farmasi. Menggambarkan hubungan ekonomi yang menggabungkan penelitian obat, produksi dan distribusi, penyimpanan, harga, dan penggunaan lebih lanjut oleh masyarakat. Farmakoekonomi dapat diringkas sebagai kumpulan teknik deskriptif dan analitik yang mengevaluasi intervensi farmasi, mulai dari pasien individu ke sistem kesehatan secara keseluruhan, yang dapat membantu pembuat kebijakan dan penyedia layanan kesehatan dalam mengevaluasi

keterjangkauan dan akses untuk penggunaan obat rasional. Teknik farmakoekonomi adalah minimalisasi biaya, efektivitas biaya, utilitas biaya, manfaat biaya, biaya penyakit, konsekuensi biaya, atau teknik analitik ekonomi lainnya yang membantu dalam memberikan informasi kepada pembuat keputusan layanan kesehatan. Telah diamati bahwa evaluasi efektivitas biaya dari opsi farmasi wajib untuk mencapai penggantian yang memadai dan pembayaran untuk layanan. Selanjutnya, metode farmakoekonomi membantu dalam memverifikasi biaya dan manfaat berbagai terapi dan layanan farmasi yang dapat membantu dalam menetapkan signifikansi untuk opsi-opsi tersebut dan membantu dalam alokasi sumber daya yang tepat dalam lanskap kesehatan yang selalu berubah (Rai, 2017).

Farmakoekonomi muncul dari perpaduan antara ilmu farmasi dan ilmu ekonomi. Istilah farmakoekonomi menggambarkan penilaian ekonomi terhadap obat-obatan, untuk menilai sejauh mana mereka memberikan manfaat tambahan relatif terhadap tambahan biaya yang dikeluarkan (Tomori, 2015). Pada umumnya, analisis farmakoekonomi diperlukan ketika obat-obatan yang menarik, biasanya obat-obatan baru, tidak hanya memiliki manfaat lebih baik daripada pembanding tetapi juga memiliki biaya yang lebih tinggi atau profil keamanan yang lebih buruk (Dilokthornsakul *et al.*, 2019).

Farmakoekonomi diartikan sebagai deskripsi dan analisa biaya terapi pengobatan terhadap sistem perawatan kesehatan dan masyarakat. penelitian farmakoekonomi berkaitan dengan identifikasi, pengukuran, dan perbandingan biaya, manfaat produk dan jasa farmasi. Analisa farmakoekonomi tidak hanya berlaku pada pengukuran moneter atau klinis saja tetapi analisa ini juga bisa memanfaatkan sejumlah faktor yang membuka biaya alternatif-alternatif dari perspektif pasien. Faktor-faktor tersebut mencakup kehidupan (nyawa) yang berhasil diselamatkan, pencegahan suatu penyakit, operasi yang berhasil dicegah, atau suatu kualitas hidup (*QOL, quality-of-life*) yang berkaitan dengan kesehatan

(Tjandrawinata, 2016). Farmakoekonomi adalah pengukuran baik biaya dan konsekuensinya dari pemilihan terapi perawatan kesehatan. Sedangkan penelitian farmakoekonomi yaitu suatu proses identifikasi, mengatur dan membandingkan biaya, resiko dan manfaat sehingga terpilih alternatif terbaik bagi kesehatan (Scaria *et al.*, 2015).

Farmakoekonomi merupakan bidang ilmu yang mengevaluasi suatu perilaku atau kesejahteraan individu, perusahaan dan pasar terkait dengan penggunaan produk obat, pelayanan dan program, yang difokuskan pada biaya (*input*) dan konsekuensi (*outcome*) dari penggunaan. Farmakoekonomi mengevaluasi aspek klinik, ekonomi, dan humanistik dari intervensi pelayanan kesehatan, baik dalam pencegahan, diagnosis, terapi, maupun manajemen penyakit (Andayani, 2013). Farmakoekonomi juga dapat membantu pembuat kebijakan dan penyedia pelayanan kesehatan dalam membuat keputusan dan mengevaluasi keterjangkauan dan akses penggunaan obat yang rasional (Khoiriyah, 2018).

2.3.2 Tujuan Farmakoekonomi

Tujuan farmakoekonomi adalah mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan biaya serta konsekuensi dari suatu pelayanan kesehatan. Farmakoekonomi dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan biaya, menentukan alternatif pengobatan, dan membantu dalam pengambilan keputusan klinik dalam pemilihan terapi yang efektif dan efisien (Andayani, 2013).

Menuru Tjandrawinata (2016), tujuan farmakoekonomi adalah untuk memperbaiki kesehatan individu dan publik, serta memperbaiki proses pengambilan keputusan dalam memilih nilai relatif diantara terapi-terapi alternatif. Jika digunakan secara tepat, data farmakoekonomi memungkinkan penggunanya mengambil keputusan yang lebih rasional dalam proses pemilihan terapi, pemilihan pengobatan, dan alokasi sumber daya sistem. Dalam kaitannya dengan hal ini, penggunanya bisa dari

berbagai kalangan, diantaranya pengambil keputusan klinis dan administratif, termasuk dokter, apoteker, anggota komite formularium dan administrator perusahaan asuransi.

Menurut Alefan *et al.* (2015), tujuan keseluruhan dari farmakoekonomi adalah untuk memberikan keseimbangan yang dapat diterima antara hasil ekonomi, humanistik, dan klinis dari terapi. Selain itu, farmakoekonomi juga memiliki peran penting dalam pengambilan keputusan klinis, manajemen formularium, penggantian farmasi, negosiasi harga, manajemen terapi obat, dan pedoman penggunaan obat.

2.3.3 Metode Kajian Farmakoekonomi

Kajian farmakoekonomi pada dasarnya mempertimbangkan dari dua sisi, yaitu biaya (*cost*) dan hasil dari pengobatan (*outcome*). Kenyataannya, dalam kajian yang mengupas sisi ekonomi dari suatu obat atau pengobatan ini, faktor biaya (*cost*) selalu dikaitkan dengan efektivitas (*effectiveness*), utilitas (*utility*) atau manfaat (*benefit*) dari pengobatan atau pelayanan yang diberikan (Megawati *et al.*, 2019).

Pada kajian farmakoekonomi terdapat 4 metode analisis, dari 4 metode analisis ini tidak hanya mempertimbangkan efektivitas, keamanan, dan kualitas obat yang dibandingkan, tetapi juga mempertimbangkan terhadap aspek ekonomi. Karena aspek ekonomi atau unit moneter menjadi prinsip utama kajian farmakoekonomi, hasil kajian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan masukan untuk menetapkan penggunaan yang paling efisien dari sumber daya kesehatan yang terbatas jumlahnya (KEMENKES RI, 2013). Kunci utama dari kajian farmakoekonomi adalah efisiensi dengan berbagai strategi yang dapat dilakukan untuk mendapatkan manfaat semaksimal mungkin dengan sumber daya yang ada (Khoiriyah, 2018).

Terdapat empat jenis utama analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Benefit Analysis (CBA)*; *Cost Minimization Analysis (CMA)*; *Cost Utility Analysis (CUA)* dan *Cost Effectiveness Analysis (CEA)* (Khoiriyah, 2018).

2.3.3.1 *Cost Benefit Analysis (CBA)*

CBA dilakukan dengan cara membandingkan baik biaya dan *outcome* dalam unit mata uang (Andayani, 2013). Tujuan analisis manfaat biaya adalah untuk mencapai pengembalian investasi tertinggi. Hasil tipe analisis ini ditampilkan dalam istilah manfaat bersih (*net benefit*), yang mengurangi biaya dari manfaat; tingkat internal pengembalian (*internal rate of return*), yang mengurangi biaya dari manfaat dan membagi hasilnya dengan biaya, atau rasio manfaat biaya. Analisis manfaat biaya sangat berguna dalam pengambilan keputusan berkaitan dengan alokasi sumber daya untuk berbagai opsi penanganan atau program (Tjandrawinata, 2016). Kelebihan CBA dibandingkan kajian farmakoekonomi lain yaitu beberapa *outcome* yang berbeda dapat dibandingkan karena semua diukur dalam nilai mata uang. Kekurangan dari CBA adalah sukarnya menempatkan nilai ekonomi yang sesuai dengan *outcome*, selain itu belum adanya kesepakatan bersama mengenai metode standar untuk memenuhinya (Andayani, 2013).

2.3.3.2 *Cost Minimization Analysis (CMA)*

CMA adalah metode kajian dalam farmakoekonomi yang paling sederhana, hanya dapat digunakan untuk membandingkan 2 atau lebih intervensi kesehatan, termasuk di dalamnya pemberian obat yang memberikan hasil yang sama, serupa, setara atau dapat diasumsikan setara. Karena *outcome* dari hasil intervensi diasumsikan sama, maka hanya perlu dibandingkan biaya saja (KEMENKES RI, 2013). Langkah penting yang harus dilakukan sebelum melakukan kajian CMA adalah menentukan kesetaraan dari intervensi yang akan dikaji. Namun, karena jarang ditemukan

dua terapi yang setara atau dengan mudah dibuktikan setara, kajian terkait CMA terbatas misalnya untuk :

- a. dengan kandungan zat aktif sama dan telah dibuktikan kesetaraannya dengan uji bioavailabilitas dan bioekuivalen (BA/BE). Apabila belum terbukti kesetaraannya oleh uji BA/BE, analisis CMA tidak layak dilakukan
- b. membandingkan obat baru dengan obat standar yang memiliki efek setara (KEMENKES RI, 2013).

Adapun keuntungan Analisis Minimalisasi Biaya Ini merupakan yang paling sederhana dibanding semua analisis farmakoekonomi lainnya. Sedangkan kerugian analisa minimalisasi biaya yaitu semua hasil terapi haruslah setara, yang biasanya sulit untuk dilakukan (Tjandrawinata, 2016).

2.3.3.3 *Cost Utility Analysis (CUA)*

Analisis Utilitas Biaya merupakan sebuah perluasan dari Analisis Efektivitas Biaya. Analisis ini merupakan metode penyesuaian untuk kualitas hasil. Bagian yang paling sering digunakan dalam melakukan Analisis Utilitas Biaya adalah *quality adjusted-life-years* (QALYs) yaitu yang menggabungkan kualitas dan kuantitas suatu kehidupan. Hasilnya disesuaikan untuk kualitas dengan menggunakan nilai utilitas. Dalam kaitan ini, utilitas merepresentasikan preferensi yang dinyatakan untuk suatu kondisi kesehatan tertentu. Nilai dari utilitas berkisar dari antara 0 hingga 1 QALY, dengan 0 merupakan kondisi kematian dan 1 merupakan merepresentasikan kesehatan yang sempurna. Jika kualitas hidup yang terkait dengan kesehatan berkurang karena penyakit atau penanganan, satu tahun kehidupan dalam kondisi ini adalah kurang dari 1 QALY. Unit ini memungkinkan perbandingan antara kesakitan dan kematian. Keuntungan dari analisis utilitas biaya ini merupakan satu-satunya analisis yang melibatkan kualitas kehidupan pasien. Kerugian analisis utilitas biaya yaitu tidak

adanya standarisasi dalam melakukan studi mungkin mendorong pada inkonsistensi dalam penginterpretasian hasilnya (Tjandrawinata, 2016). CUA menambah dimensi dari sudut pandang pihak tertentu (biasanya pasien), pandangan yang bersifat subyektif inilah yang memungkinkan pengukuran utilitas (KEMENKES RI, 2013).

2.3.3.4 *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

CEA merupakan analisis ekonomi yang komprehensif, dilakukan dengan cara mendefinisikan, menilai, dan membandingkan konsekuensi dari pelayanan (*output*) dengan sumber daya yang digunakan (*input*) antara dua atau lebih alternatif. Input dalam CEA diukur dalam unit fisik dan dinilai dalam unit moneter, perspektif penilaian menjadi dasar penetapan biaya misalnya pemerintah, pasien, pihak ketiga, atau masyarakat. Perbedaan CEA dengan analisis farmakoekonomi lain adalah pengukuran *outcome* dinilai dalam bentuk non moneter, yaitu unit natural dari perbaikan kesehatan, misalnya nilai laboratorium klinik, pencegahan suatu penyakit, atau *year of life saved*. Kelebihan analisis CEA yaitu tidak perlu mengubah *outcome* klinik menjadi unit mata uang, terapi berbeda dengan tujuan yang sama dapat dibandingkan (Andayani, 2013). Analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas, misalnya, membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kelas terapi yang sama tetapi memberikan besaran hasil yang berbeda pada pengobatan dan membandingkan dua atau lebih terapi yang hasil pengobatannya dapat diukur dengan unit alamiah yang sama, dengan mekanisme kerja yang berbeda (KEMENKES RI, 2013).

Hasil yang didapatkan dari metode CEA dinyatakan pada rasio berupa *Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER)* atau *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)*. ACER menggambarkan total

biaya alternative suatu program atau terapi dibagi dengan outcome klinis untuk memberikan gambaran rasio biaya dalam unit mata uang per outcome klinis spesifik yang diperoleh. Alternatif terapi yang disebut paling *cost effectiveness* adalah alternatif terapi dengan nilai ACER paling rendah. Dengan menggunakan rasio tersebut, peneliti dapat memilih alternatif yang memiliki biaya paling rendah per outcome yang diperoleh. CEA bukan pengurangan biaya tetapi optimasi dari biaya yang dikeluarkan ICER digunakan untuk mendeterminasi suatu biaya tambahan dan tambahan efektivitas dari suatu alternatif dibandingkan dengan terapi yang paling baik. Hasil dari rasio ini dapat memberikan gambaran biaya tambahan yang diperlukan untuk mendapatkan efek tambahan dengan mengganti intervensi kesehatan A menjadi intervensi kesehatan B. Nilai ICER yang diperoleh dari hasil dengan membagi selisih dari biaya antara intervensi kesehatan dengan selisih persentase efektivitas anatar intervensi (Dipiro *et al.*, 2011).

Tabel 2. 2 Perbandingan Efektivitas Biaya

Efektivitas Biaya	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas Lebih Rendah	A	B	C
Efektivitas Sama	D	E	F
Efektifitas Lebih Tinggi	G	H	I

Sumber : (Khoiriyah, 2018)

1. Kolom D, G dan H

Pada kolom D, G dan H disebut kolom dominan. Jika suatu intervensi kesehatan menawarkan efektivitas lebih tinggi dengan biaya sama (kolom H) atau efektivitas yang sama dengan biaya lebih rendah (kolom D) dan efektivitas lebih tinggi dengan biaya

lebih rendah (kolom G), pasti terpilih sehingga tidak perlu dilakukan CEA.

2. Kolom B, C dan F

Pada kolom B, C dan F disebut kolom didominasi selanjutnya, apabila sebuah intervensi kesehatan menawarkan efektifitas lebih rendah dengan biaya sama (kolom B) atau efektivita sama dengan biaya lebih tinggi (kolom F) dan efektivitas lebih rendah dengan biaya lebih tinggi (kolom C), tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternatif, sehingga tidak perlu dilibatkan dalam perhitungan CEA atau ACER

3. Kolom E

Pada kolom E disebut juga sebagai posisi seimbang, apabila sebuah itervensi kesehatan yang menawarkan efektivitas dan biaya yang sama (kolom E) masih memungkinkan untuk dipilih jika lebih mudah diperoleh atau cara penggunaannya lebih mudah untuk ditaati oleh pasien. Sehingga dalam kategori ini, ada faktor lain yang mungkin perlu dipertimbangkan disamping pembiayaan dan hasil pengobatan. Misalnya kebijakan, ketersediaan, aksesibilitas, dan lain-lain.

4. Kolom A dan I

Papa kolo A dan I adalah posisi yang memerlukan pertimbangan Efektivitas Biaya. Apabila suatu intervens kesehatan yang menawarkan efektivitas yang lebih rendah dengan biaya yang lebih rendah pula (kolom A) atau sebaliknya, menawarkan efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih tinggi (kolom I), Untuk melakukan pemilihan kategori ini perlu memperhitungkan ICER (Dipiro *et al*, 2011).

2.3.4 Analisis Biaya

Biaya didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumber daya dalam sebuah kegiatan. Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena

adanya keterbatasan sumber daya, terutama dana yang dikeluarkan dalam upaya kesehatan, termasuk biaya pelayanan lain yang diperlukan oleh pasien sendiri. 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 adalah ukuran dari sumber daya yang telah dikonsumsi. Dengan menganalisis biaya, studi farmakoekonomi akan melengkapi tentang kemanjuran dan keamanan, membantu menentukan hubungan pengobatan dan hasil terapi. Biaya memengaruhi keputusan dokter, pembuat kebijakan, dan pembayar pihak ketiga terkait dengan penerapan terapi atau program tertentu. Pengumpulan semua data biaya yang relevan perlu difasilitasi dan dievaluasi bersama dengan uji klinis untuk penentuan pengambilan keputusan (Bukstein & Luskin, 2017).

Analisis biaya adalah metode atau cara untuk menghitung besarnya biaya yang dikeluarkan dalam unit rupiah, baik yang langsung maupun tidak langsung untuk mencapai tujuan (Megawati, 2019). Analisis biaya atau *cost analysis* adalah metode atau cara untuk menghitung besarnya pengeluaran (biaya atau *cost*) dalam unit moneter (rupiah), baik yang langsung (*direct cost*) maupun tidak langsung (*indirect cost*) untuk mencapai tujuan (Bina Pelayanan Kefarmasian, 2013). Evaluasi beban ekonomi penyakit secara riil akan memberikan dasar bagi pemerintah untuk menilai dampak fiskal jangka panjang dari penyakit kronis guna efisiensi ekonomi dan pengembangan strategi, kebijakan atau program pada sistem pembiayaan kesehatan (Zhuo *et al.*, 2013).

Di dalam ekonomi kesehatan pengukuran biaya medis dapat dikategorikan dalam tiga cara yaitu : dapat membedakan langsung biaya medis, nonmedis langsung dan tidak langsung. Biaya medis langsung mencakup rawat inap, kunjungan rawat jalan (ke penyedia perawatan primer dan spesialis), prosedur dan tes (analisis darah, pemindaian ultrasound, intervensi bedah), peralatan medis, perawatan di rumah, perawatan

keperawatan dan obat-obatan. Biaya nonmedis langsung termasuk transportasi, layanan non-medis (makanan di atas roda, bantuan sosial), perangkat dan investasi atau perawatan informal. Biaya tidak langsung sebagian besar berarti cuti sakit atau absen, mengurangi produktivitas di tempat kerja, pensiun dini karena sakit dan kematian dini (Tomori, 2015).

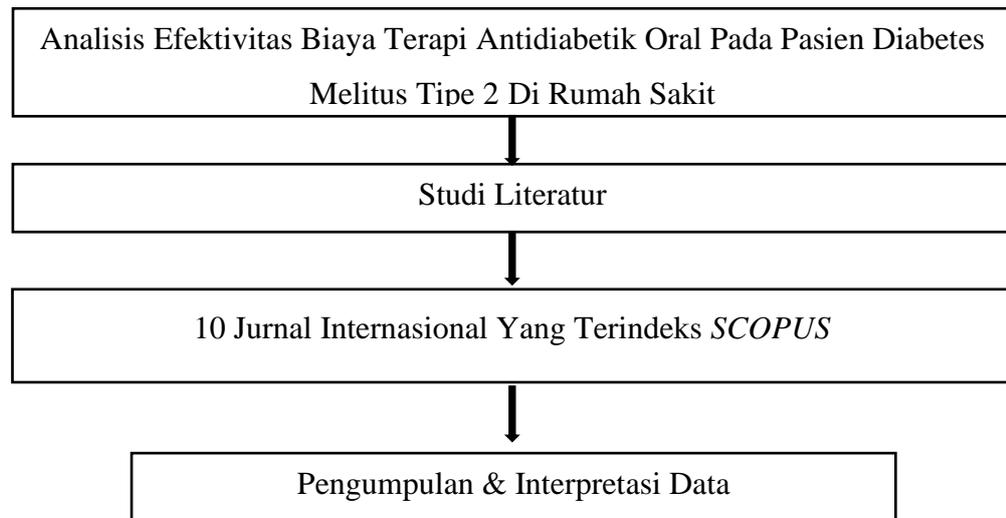
Menurut KEMENKES RI (2013), Secara umum biaya yang terkait dengan perawatan kesehatan dapat dibedakan sebagai berikut :

1. Biaya Langsung (*Direct Cost*) Biaya langsung adalah biaya yang terkait langsung dengan perawatan kesehatan, termasuk biaya obat dan perbekalan kesehatan, biaya konsultasi dokter, biaya jasa perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit (kamar rawat inap, peralatan), uji laboratorium, biaya pelayanan informal dan biaya kesehatan lainnya.
2. Biaya Tidak Langsung (*Indirect Cost*) Biaya tidak langsung adalah sejumlah biaya yang terkait dengan hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit, termasuk biaya transportasi, biaya hilangnya produktivitas, biaya pendamping (anggota keluarga yang menemani pasien).
3. Biaya Tidak Berwujud (*Intangible Cost*) Biaya tidak teraba adalah biaya-biaya yang sulit diukur dalam unit moneter, namun seringkali terlihat dalam pengukuran kualitas hidup, misalnya rasa sakit dan rasa cemas yang diderita pasien dan/atau keluarganya.
4. Biaya Terhindarkan (*Averted Cost, Avoided Cost*) Biaya terhindarkan adalah potensi pengeluaran yang dapat dihindarkan karena penggunaan suatu intervensi kesehatan.

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan abstraksi yang terbentuk oleh generalisasi dari hal-hal khusus, serta model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting dalam penelitian (Notoatmodjo, 2010).

Kerangka konsep pada penelitian ini sebagai berikut :



Gambar 2. 1 Kerangka konsep studi literatur analisis biaya terapi antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 di rumah sakit.