

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 DEFINISI**

##### **2.1.1 Diabetes Melitus**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronis yang serius Karena pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin Gunakan insulin yang diproduksi secara efisien. Insulin adalah hormon Mengatur keseimbangan gula darah (Kemenkes, 2014)

DM tergolong penyakit tidak menular dan penderitanya tidak dapat Secara otomatis mengontrol kadar gula (glukosa) dalam darahnya. di Dalam tubuh yang sehat, pankreas melepaskan hormon insulin, yang bertanggung jawab untuk Mengangkut gula melalui darah ke otot dan jaringan lain untuk suplai Energi (Barnard, 2011).

##### **2.1.2 Etiologi**

Dokter dan para ahli belum mengetahui secara pasti penyebab diabetes melitus tipe I, namun yang pasti penyebab utamanya adalah faktor genetik atau keturunan oleh orang tua kepada anak. Seberapa faktor pendukung yang lain di lingkungan dapat memicu sistem imun untuk mengganggu produksi hormon insulin. Menurut (Smelzer dan Bare, 2002). DM tipe II disebabkan sel  $\beta$  tidak cukup menghasilkan insulin dan resisten insulin. Resistensi insulin adalah turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel  $\beta$  tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidak mampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa, maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain. Dengan demikian, sel  $\beta$  pankreas mengalami desensitisasi terhadap glukosa.

##### **2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus**

Diabetes dapat dibagi menjadi 3 tipe utama, yaitu :

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Hal ini disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh respon autoimun. Insulin tidak diproduksi dalam jenis hormon ini. Kerusakan sel beta dapat terjadi sejak masa kanak-kanak atau dewasa. Pasien harus menyuntikkan insulin setiap hari selama sisa hidupnya, sehingga disebut insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) atau DM, yang mengandalkan insulin untuk mengatur metabolisme glukosa darah. Berdasarkan kondisinya, DM tipe 1 merupakan yang paling parah (Irianto, 2014)

Faktor utama diabetes tipe I adalah keturunan atau gen Dari garis matriline atau garis ayah. Penderita DM tipe II harus segera ditangani karena dapat Menyebabkan koma Istilah lain disebut koma ketoasidosis. Atau koma diabetik (Toruan, 2012).

b. Diaetes Melitus tipe 2

Disebabkan oleh resistensi insulin, karena jumlah reseptor Insulin pada permukaan sel berkurang, meskipun jumlah insulin tidak berkurang. Ini mencegah glukosa memasuki sel insulin, bahkan jika Sudah tersedia. Kondisi ini disebabkan oleh obesitas, terutama tipe sentral, pola makan Diet tinggi lemak, rendah karbohidrat, kurang olahraga, dan genetika (Irianto, 2014).

Pada diabetes tipe 2, pankreas berfungsi dengan baik dan insulin dalam kondisi baik Dikatakan cukup, tetapi reseptor insulin dalam kondisi buruk. diabetes tipe II Sering terjadi pada orang yang berusia di atas 40 tahun (Toruan, 2012).

c. Diabetes Melitus Kehamilan

Penyakit ini terjadi selama kehamilan (Irianto, 2014). Diabetes tipe ini disebut juga diabetes gestasional. Biasanya terjadi pada minggu ke-24 kehamilan atau bulan keenam. Jika dibiarkan akan membahayakan bayi dan ibu bahkan bisa menyebabkan kematian. Diabetes gestasional bisa hilang setelah melahirkan,

jika tidak hilang, anda mungkin terkena diabetes lagi hal ini akan memicu berkembangnya diabetes tipe 2 (Toruan, 2012).

#### **2.1.4 Diabetes Melitus Tipe II**

Jenis diabetes ini adalah yang paling umum. Di antara semua pasien diabetes, proporsi penderita diabetes tipe 2 adalah 90-95%. Penderita diabetes Tipe 2 biasanya dialami oleh orang yang kelebihan lemak dan berat badan melebihi tingkat normal. Dalam pengobatan diabetes tipe 2, prioritas diberikan pada diet mengurangi lemak dan menghindari komplikasi (Bumi Medika, 2017). Karena hormon insulin tidak bekerja dengan baik, diabetes jenis ini disebut dengan istilah *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM). Tidak bergantung pada insulin. DM tipe 2 dapat dikontrol dengan perbaikan gaya hidup dan pengobatan (Wijoyo, 2011).

Pengobatan menggunakan obat diabetes, pilihan makanan yang bijak, Aktivitas fisik, minum aspirin setiap hari untuk mengontrol tekanan darah dan kolesterol (Onggo, 2015). Penatalaksanaan diabetes tipe 2 tergantung pada keparahan sebelum diagnosis. Menjaga kadar gula darah tinggi perilaku normal dapat dicapai melalui diet sehat rendah gula dan olahraga keteraturan, penurunan berat badan. Pada DM tipe 2 yang parah, perlu tablet bahkan suntikan insulin (Waluyo, 2013).

#### **2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe II**

DM tipe 2 disebabkan karena sel sasaran insulin gagal atau tidak dapat merespon insulin secara normal atau dikenal dengan resistensi insulin. Terjadi akibat kurang aktivitas fisik dan penuaan. Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel B menunjukkan gangguan sekresi insulin fase pertama apabila tidak ditangani mengakibatkan kerusakan sel B pankreas. Seringkali menyebabkan defisiensi insulin sehingga memerlukan insulin eksogen.

Selain otot, liver, dan sel beta, organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (*defisiensiincretin*), sel alpha pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi

insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2 (PERKENI, 2015).

### **2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe II**

Mendiagnosis diabetes yang paling tepat adalah menggunakan hasil tes laboratorium. Beberapa tes yang digunakan untuk mendiagnosis diabetes yaitu:

a. Tes Urin

Dengan cara mencelupkan semacam kertas (stik) pengecek yang berfungsi untuk mengetahui kandungan glukosa dalam darah tinggi atau tidak. Jika memiliki diabetes, glukosa dalam darah meningkat mencapai kadar 180 mg/dl. Kondisi kelebihan glukosa dapat menyebabkan urin menjadi pekat.

b. Tes Darah Secara Acak

Pengambilan darah dilakukan secara acak untuk mengetahui kadar gula darah. Tes ini tidak perlu melakukan puasa ketika akan pengambilan darah. Jika 26 hasil tes menunjukkan kadar gula hingga 199,8 mmg/dl artinya masih perlu mengambil tes lanjutan.

c. Tes Darah Setelah Puasa

Dilakukan setelah berpuasa selama 8 jam sebelum tes. Bertujuan agar kadar gula darah berada pada level yang tidak mudah dipengaruhi oleh apapun yang dikonsumsi. Dinyatakan diabetes jika kadar glukosa dalam darah setelah puasa mencapai 126 mg/dl atau lebih.

d. Tes Toleransi Glukosa Oral

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan dengan syarat berpuasa selama 8-12 jam. Setelah itu, sampel darah diambil, kemudian akan diberi cairan glukosa, dan tidak boleh mengkonsumsi apapun lagi. Dua jam kemudian, darah diambil untuk kembali diperiksa. Didiagnosis diabetes jika hasil tes menunjukkan kadar 199,8 ml/dl (Toruan, 2012).

### **2.1.7 Gejala dan Tanda Diabetes Melitus Tipe II**

DM tipe II muncul perlahan hingga jadi gangguan yang jelas. Yang biasanya diderita oleh orang yang berusia 40 tahun ke atas, sekarang prevalensi pada remaja dan anak semakin tinggi. Pada tahap awal gejala berupa sering kencing (poliuria), terus menerus merasa haus sehingga banyak minum (polidipsia), dan mudah lapar sehingga banyak makan (poliphagia), kelelahan berkepanjangan tanpa tahu penyebab yang pasti, mudah sakit yang berkepanjangan. Gejala tersebut sering terabaikan (Irianto, 2014).

Poliuria adalah gejala berupa keseringan buang air kecil, terutama pada malam hari. Kadar glukosa dalam darah tinggi yaitu di atas 160-180 mg/dl. Apabila insulin tidak efektif, ginjal tidak dapat meyaring glukosa kembali. Ginjal akan mengambil air dalam darah untuk mencairkan glukosa kemudian mengisi kandung kemih sehingga urin yang keluar lebih banyak dari orang sehat, yaitu lebih dari 2.500 ml yang normalnya berkisar 600-2.500 ml (Shanty, 2011).

Polidipsia berawal dari poliuria, buang air kecil lebih dari biasanya memerlukan pengganti cairan yang hilang menyebabkan akan minum lebih banyak dari biasanya. Polifagi disebabkan karena insulin dalam darah tidak bekerja dengan baik, dan sel-sel dalam tubuh tidak mendapatkan energi (Onggo, 2015). Tubuh merespon untuk makan agar dapat mencukupi kebutuhan gula darah yang dapat direspon insulin. Jika terlambat makan, tubuh akan memecah cadangan energi lain seperti lemak. Hal ini menyebabkan badan menjadi kurus. Kalori yang hilang menyebabkan penurunan berat badan. Kemudian penderita mengalami lapar yang luar biasa (Shanty, 2011).

Gejala lain yang dapat muncul yaitu:

- a. Penglihatan kabur.
- b. Luka yang lama bahkan tidak kunjung sembuh sampai membusuk.
- c. Kaki terasa kebas, geli, bahkan terasa terbakar.
- d. Infeksi jamur pada saluran reproduksi wanita.
- e. Impotensi pada pria (Irianto, 2014).

### 2.1.8 Diagnosis

Tabel Kadar Glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM :

**Tabel 2.1 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa**

Pemeriksaan	Sampel Darah	Bukan DM	Belum DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg / dL)	Plasma vena	< 100	100 – 199	➤ 200
	Darah kapiler	< 90	90 - 100	➤ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg / dL)	Plasma vena	< 100	100 – 125	➤ 126
	Darah kapiler	< 90	90 - 99	➤ 100

## 2.2 PENATALAKSANAAN

### 2.2.1 Terapi tanpa obat

#### a. Pengaturan diet

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan terapi diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein, dan lemak. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel-sel beta terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian di luar negeri bahwa diet tinggi karbohidrat bentuk kompleks (bukan disakarida atau monoakarida) dan dalam dosis terbagi dapat meningkatkan atau memperbaiki pembakaran glukosa di jaringan perifer dan memperbaiki kepekaan sel beta di pankreas.

#### b. Olahraga.

Berolah raga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat CRIPE (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*) dan

disesuaikan dengan kemampuan serta kondisi penderita. Beberapa olahraga yang disarankan antara lain jalan, lari, bersepeda dan berenang. Dengan latihan ringan teratur setiap hari, dapat memperbaiki metabolisme glukosa, asam lemak, ketone bodies, dan merangsang sintesis glikogen.

## **2.2.2 Terapi obat**

### **2.2.2.1 Sulfonilurea**

Beberapa obat yang termasuk dalam kelompok sulfonilurea antara lain, chlorpropamide (diabenese), glibenclamide atau glyburide (daonil, euglucon, semi-daonil), gliclazide (DIAGLYK, diamicon, diamicon MR, glibet, glicab, glidabet, glucodex, xibet, nufamicron), glimepiride (amaryl, amadiab, glamarol, metrix), glipizide (minidiab, glucotrol, glucotrol XL, adiab), dan gliquidone (glurenorm, glisend, globocef, glucophage, glucodex, glostrum), dll. Cara kerja obat ini adalah memicu sel-sel beta di pankreas untuk menghasilkan lebih banyak insulin. Obat ini mudah diserap, sehingga akan mencapai titik efektif pada 2-4 jam setelah dikonsumsi. Obat ini dikonsumsi sebelum makan dan setiap obat memiliki dosis tersendiri. Chlorpropamide dikonsumsi sehari sekali dengan dosis per tablet 100-250 mg. Glibenclamide atau glyburide dikonsumsi 1-2 kali sehari dengan dosis 2,5-5 mg. Gliclazide dikonsumsi dengan dosis 80 mg. Glimepiride dikonsumsi sekali sehari dengan takaran 1, 2, 3, atau 4 mg. Glipizide dikonsumsi 1-2 kali sehari dengan dosis 5-10 mg. Gliquidone dikonsumsi 1-2 kali sehari dengan dosis 30 mg. Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah hipoglikemia, reaksi gatal, dan kelebihan berat badan (Toruan, 2012).

### **2.2.2.2 Glinid**

Merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari repaglinid dan nateglinid. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang dapat terjadi adalah hipoglikemia (PERKENI, 2015)

### **2.2.2.3 Biguanida atau Metformin**

Obat ini mampu menurunkan glukosa dalam darah dan cocok untuk penderita diabetes yang bermasalah dengan kegemukan karena obat ini tidak menyebabkan kegemukan pada penderita diabetes. Merk dagang obat ini antara lain Forbetes, Diabex, dan Glucovance. Metformin mengurangi resistensi insulin dan menaikkan kadar gula di sel-sel otot juga mengurangi produksi glukosa baru di hati dan memperlambat penyerapan glukosa diet. Metformin dapat menurunkan kandungan trigliserida dan kolesterol jahat (LDL) dalam tubuh. Obat ini tersedia dalam dosis tablet per 500 mg, 850 mg, dan 2.500 mg. Dikonsumsi setiap kali sebelum makan. Selang beberapa kali mengkonsumsi, efek metformin akan terasa. Efek mulai terasa setelah dua jam dengan masa efektivitas 8-12 jam. Efek samping bagi sebagian orang biasanya merasa sedikit pusing, dan nafsu makan berkurang. Bagi yang memiliki masalah pencernaan sebaiknya menghindari mengonsumsi metformin. Jika harus, dianjurkan mengonsumsi bersamaan dengan waktu makan (bisa dilakukan setelah suapan pertama). Selain itu, metformin menyebabkan penurunan terhadap penyerapan vitamin B12 yaitu vitamin yang penting bagi darah dan sistem saraf. Metformin tidak boleh dikonsumsi bagi yang memiliki gangguan fungsi ginjal, hati, dan jantung, serta perempuan hamil. Hipoglikemia dapat terjadi saat metformin dikombinasikan dengan sulfonilurea (Toruan, 2012).

### **2.2.2.4 Glitazone atau Thiazolidinedione (TZD)**

Biasanya diberikan jika penggunaan sulfonilurea dan metformin tidak berhasil. Sangat cocok untuk penderita DM tipe 2 karena membuat jaringan tubuh lebih sensitif terhadap insulin. Dua jenis yang umum diresepkan dokter adalah pioglitazone (actos, deculin) dan rosiglitazone (avandia). Obat ini dapat dikombinasikan dengan sulfonilurea dan metformin. Cara kerja obat ini adalah membalikkan resistensi insulin, membuat perubahan pada sel otot dan lemak yang mana merupakan tempat resistensi insulin berada, sehingga insulin otomatis dapat bekerja dengan lebih baik, glukosa dalam darah mudah terangkat oleh sel kemudian gula darah dapat turun. Obat ini tidak merusak fungsi hati, justru membuat hati tidak banyak memproduksi glukosa. Glitazone dapat menurunkan

trigliserida dan kolesterol dalam darah serta membuat efek baik bagi jantung. Obat ini dikonsumsi sekali sehari dengan waktu tidak tentu, artinya tidak selalu harus sebelum atau sesudah makan. Dosis yang biasa diberikan adalah 4-8 mg untuk jenis rosiglitazone dan 15 mg atau 30 mg untuk jenis pioglitazone. Kedua jenis obat ini mudah diserap tubuh, sekitar dua jam atau bahkan malah satu jam untuk jenis rosiglitazone.

Efek maksimum terlihat selama dua hingga tiga bulan. Efek samping obat ini dapat menyebabkan anemia, peningkatan cairan tubuh, menaikkan berat badan. Glitazone sangat tidak dianjurkan bagi yang memiliki gagal jantung dan gagal hati, serta perempuan hamil atau menyusui (Toruan, 2012).

a. Penghambat Absorpsi Glukosa di Saluran Pencernaan

Penghambat alfa glukosidase, obat ini bekerja memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Tidak dapat digunakan pada keadaan  $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , gangguan faal hati yang berat, irritable bowel syndrome. Efek samping yang mungkin terjadi berupa penumpukan gas dalam usus, sehingga menimbulkan flatulensi. Untuk mengurangi efek samping diberi dosis kecil. Obat dalam golongan ini adalah acarbose (PERKENI, 2015).

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

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV, sehingga GLP-1 (Glucose Like Peptide-1) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (glucose dependent). Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin dan linagliptin (PERKENI, 2015).

c. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Cotransporter2)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang

termasuk golongan ini antara lain: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin. Dapagliflozin baru saja mendapat approvable letter dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015 (PERKENI, 2015).

Obat Antihiperglikemia Suntik Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin danagonis GLP- 1 (PERKENI, 2015).

a. Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan :

- 1) HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik.
- 2) Penurunan berat badan yang cepat.
- 3) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis.
- 4) Krisis hiperglikemia.
- 5) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal.
- 6) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke).
- 7) Kehamilan dengan DM/diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan.
- 8) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
- 9) Kontra indikasi dan atau alergi terhadap OHO.
- 10) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 5 jenis, yakni :
  - a) Insulin kerja cepat (rapid-acting insulin)
  - b) Insulin kerja pendek (short-acting insulin)
  - c) Insulin kerja menengah (intermediateactinginsulin)
  - d) Insulin kerja panjang (long-acting insulin)
  - e) Insulin kerja ultra panjang (ultra longacting insulin)
  - f) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (premixed insulin)

Efek samping terapi insulin :

- 1) Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia.
- 2) Penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut DM.
3. Efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin.

Cara penyuntikan insulin:

- 1) Insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alatsuntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit.
- 2) Pada keadaan khusus diberikan intramuskular atau drip.
- 3) Insulin campuran (mixed insulin) merupakan kombinasi antara insulin kerja pendek dan insulin kerja menengah, dengan perbandingan dosis yang tertentu, namun bila tidak terdapat sediaan insulin campuran tersebut atau diperlukan perbandingan dosis yang lain, dapat dilakukan pencampuran sendiri antara kedua jenis insulin tersebut.
- 4) Lokasi penyuntikan, cara penyuntikan, maupun cara insulin harus dilakukan dengan benar, demikian pula mengenai rotasi tempat suntik.
- 5) Penyuntikan insulin dengan menggunakan semprit insulin dan jarumnya sebaiknya hanya dipergunakan sekali, meskipun dapat dipakai 2-3 kali oleh penyandang diabetes yang sama, sejauh sterilitas penyimpanan terjamin. Penyuntikan insulin dengan menggunakan pen, perlu penggantian jarum suntik setiap kali dipakai, meskipun dapat dipakai 2-3 kali oleh penyandang diabetes yang sama asal sterilitas dapat dijaga.
- 6) Kesesuaian konsentrasi insulin dalam kemasan (jumlah unit/ml) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan, dan dianjurkan memakai konsentrasi yang tetap. Saat ini yang tersedia hanya U100 (artinya 100 unit/ml).
- 7) Penyuntikan dilakukan pada daerah: perut sekitar pusat sampai kesamping, kedua lengan atas bagian luar (bukan daerah deltoid), kedua paha bagian luar.

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel-beta, sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan

binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah : liraglutide, exenatide, albiglutide, dan lixisenatide. Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015, tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml. Dosis awal 0.6 mg perhari yang dapat dinaikkan ke 1.2 mg setelah satu minggu untuk mendapatkan efek glikemik yang diharapkan. Dosis bisa dinaikkan sampai dengan 1.8 mg. Dosis harian lebih dari 1.8 mg tidak direkomendasikan. Masa kerja liraglutide selama 24 jam dan dengan dosis awal 0.6 mg sekali sehari secara subkutan (suntikan area bawah kulit) (PERKENI, 2015).

c. Terapi Kombinasi

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun fixed dose combination, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperglikemiaoral. Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit, kemudian

dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial (PERKENI, 2015).

Dokter dapat mengkombinasikan dua jenis obat sekaligus untuk pengobatan diabetes, misalnya sebagai berikut (Toruan, 2012) :

- 1) Sulfonylurea dengan metformin atau acarbose atau glitazone atau insulin.
- 2) Metmorfin dengan acarbose atau glitazone atau insulin.
- 3) Acarbose dengan insulin.
- 4) Glitazone dengan insulin.

### **2.3 FARMAKOEKONOMI**

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai analisis biaya terapi obat pada sistem pelayanan kesehatan. Lebih spesifik, studi farmakoekonomi adalah proses identifikasi, pengukuran dan membandingkan biaya, resiko dan manfaat dari program pelayanan atau program terapi dan menentukan alternatif yang memberikan *outcome* kesehatan terbaik untuk sumber daya yang digunakan. Farmakoekonomi mengidentifikasi, mengukur dan membandingkan biaya sumber daya yang digunakan dengan konsekuensi (klinik, ekonomi, humanistik) dari produk dan pelayanan farmasi. Bagi praktisi, digunakan sebagai pertimbangan biaya yang diperlukan untuk mendapatkan produk atau pelayanan farmasi dibandingkan dengan konsekuensi (*outcome*) yang diperoleh untuk menetapkan alternatif mana yang memberikan keluaran optimal per rupiah yang dikeluarkan. Informasi ini dapat membantu pengambilan keputusan klinik dalam memilih terapi yang paling *cost-effective*. Biaya didefinisikan sebagai nilai dari sumber daya yang digunakan dalam suatu program atau terapi obat. Konsekuensi didefinisikan sebagai efek, *output* atau *outcome* dari suatu program atau terapi obat (Andayani, 2013).

Farmakoekonomi diperlukan karena sumber daya terbatas, misalnya pada rumah sakit pemerintah dengan dana terbatas, sehingga sangat penting bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia dan pengalokasian sumber daya yang tersedia secara efisien. Hasil analisis farmakoekonomi bisa dijadikan sebagai informasi yang dapat membantu para pembuat kebijakan dalam menentukan pilihan atas alternatif-alternatif pengobatan yang tersedia agar pelayanan kesehatan lebih efektif dan efisien. Informasi farmakoekonomi pada saat ini dianggap sama pentingnya dengan informasi khasiat dan keamanan obat dalam menentukan pilihan obat mana yang akan digunakan (Trisna, 2010).

### **2.3.1 Tipe Farmakoekonomi**

Tipe farmakoekonomi meliputi *Cost-Minimization Analysis* (CMA), *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost-Benefit Analysis* (CBA), *Cost-Utility Analysis* (CUA), *Cost of Illness* (COI), *Cost-consequence* dan teknik analisis ekonomi lain yang memberikan informasi yang penting bagi pembuat keputusan dalam sistem pelayanan kesehatan untuk mengalokasikan sumber daya yang terbatas. Setiap metode, mengukur biaya dalam rupiah tetapi berbeda dalam mengukur dan membandingkan outcome kesehatan.

#### **a. *Cost-Minimization Analysis* (CMA)**

Merupakan metode kajian farmakoekonomi paling sederhana, analisis minimalisasi-biaya (AMiB) hanya dapat digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan, termasuk obat, yang memberikan hasil yang sama, serupa, atau setara atau dapat diasumsikan setara. Karena hasil pengobatan dari intervensi (diasumsikan) sama, yang perlu dibandingkan hanya satu sisi, yaitu biaya.

Dengan demikian, langkah terpenting yang harus dilakukan sebelum menggunakan AMiB adalah menentukan kesetaraan (*equivalence*) dari intervensi (misalnya obat) yang akan dikaji. Tetapi, karena jarang ditemukan dua terapi, termasuk obat, yang setara atau dapat dengan mudah dibuktikan setara, penggunaan AMiB agak terbatas, misalnya untuk:

- 1) Membandingkan obat generik berlogo (OGB) dengan obat generik bermerek dengan bahan kimia obat sejenis dan 18 | Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi telah dibuktikan kesetaraannya melalui uji bioavailabilitas bioekuivalen (BA/BE). Jika tidak ada hasil uji BA/BE yang membuktikan kesetaraan hasil pengobatan, AMiB tidak layak untuk digunakan.
- 2) Membandingkan obat standar dengan obat baru yang memiliki efek setara. Terdapat banyak jenis biaya dan jenis biaya yang harus dimasukkan berbeda untuk setiap perspektif analisis. Untuk menggunakan metode AMiB secara baik tetap diperlukan keahlian dan ketelitian.

b. *Cost-Effectiveness Analysis (CEA)*

*Cost-Effectiveness Analysis (CEA)* cukup sederhana. Dan banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda (Rascati et al., 2009). Dengan analisis yang mengukur biaya sekaligus hasilnya ini, pengguna dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi tujuan intervensi tersebut. Dengan kata lain, CEA dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya, misalnya:

- 1) Membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kelas terapi yang sama tetapi memberikan besaran hasil pengobatan berbeda, misalnya dua obat antihipertensi yang memiliki kemampuan penurunan tekanan darah diastolik yang berbeda.
- 2) Membandingkan dua atau lebih terapi yang hasil pengobatannya dapat diukur dengan unit alamiah yang sama, walau mekanisme kerjanya berbeda, misalnya obat golongan proton pump inhibitor dengan H<sub>2</sub> antagonist untuk reflux oesophagitis parah.

Pada CEA, biaya intervensi kesehatan diukur dalam unit moneter (rupiah) dan hasil dari intervensi tersebut dalam unit alamiah/indikator kesehatan baik klinis maupun non klinis (non-moneter). Tidak seperti unit moneter yang

seragam atau mudah dikonversikan, indikator kesehatan sangat beragam—mulai dari mmHg penurunan tekanan darah diastolik (oleh obat antihipertensi), banyaknya katarak yang dapat dioperasi dengan sejumlah biaya tertentu (dengan prosedur yang berbeda), sampai jumlah kematian yang dapat dicegah (oleh program skrining kanker payudara, vaksinasi meningitis, dan upaya preventif lainnya)

Sebab itu, CEA hanya dapat digunakan untuk membandingkan intervensi kesehatan yang memiliki tujuan sama, atau jika intervensi tersebut ditujukan untuk mencapai beberapa tujuan yang muaranya sama (Drummond et al., 1997). Jika hasil intervensinya berbeda, misalnya penurunan kadar gula darah (oleh obat antidiabetes) dan penurunan kadar LDL atau kolesterol total (oleh obat antikolesterol), CEA tak dapat digunakan. Oleh pengambil kebijakan, metode Kajian Farmakoekonomi ini terutama digunakan untuk memilih alternatif terbaik di antara sejumlah intervensi kesehatan, termasuk obat yang digunakan, yaitu sistem yang memberikan hasil maksimal untuk sejumlah tertentu dana.

Pada penggunaan metode CEA perlu dilakukan penghitungan rasio biaya rerata dan rasio inkremental efektivitas-biaya ( $RIEB = \text{incremental cost-effectiveness ratio/ICER}$ ). Dengan RIEB dapat diketahui besarnya biaya tambahan untuk setiap perubahan satu unit efektivitas biaya. Selain itu, untuk mempermudah pengambilan kesimpulan alternatif mana yang memberikan efektivitas-biaya terbaik, pada kajian dengan metode AEB dapat digunakan tabel efektivitas-biaya.

*Cost-effectiveness analysis* mengukur outcome dalam unit natural (misalnya mmHg, kadar kolesterol, hari bebas gejala). Kelebihan utama dari pendekatan ini adalah *outcome* lebih mudah diukur jika dibandingkan dengan *cost-utility analysis* (CUA) atau *cost-benefit analysis* (CBA) dan klinis lebih familiar dengan mengukur outcome tersebut selalu dicatat dan dievaluasi dalam uji klinik maupun praktek klinik (Andayani, 2013)

Hasil akhir perhitungan CEA dapat juga berupa *cost-effectiveness ratio* (CER) yaitu rasio perkiraan biaya program atau kegiatan tertentu dengan jumlah efek atau hasil (*output*). Jadi keputusan akhir dalam memilih antara alternatif kegiatan adalah dengan membandingkan *cost-effectiveness ratio* dari tiap-tiap kegiatan dan dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{CER} = \frac{\text{Biaya Penggunaan obat}}{\text{Efektivitas Penggunaan obat}}$$

*Incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) didefinisikan sebagai rasio perbedaan antara biaya dari dua alternatif dengan perbedaan efektivitas antara alternatif dan dihitung berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya Obat A} - \text{Biaya Obat B}}{\text{Efektivitas Obat A} - \text{Efektivitas Obat (B)}}$$

c. *Cost-Benefit Analysis* (CBA)

CBA merupakan analisis farmakoekonomi yang membandingkan manfaat yang diberikan dari suatu pengobatan dengan biaya yang harus dikeluarkan dalam pemberian pengobatan. CBA dapat digunakan untuk efisiensi penggunaan sumber daya (Nuryadi, et al., 2014) CBA dapat dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih suatu produk farmasi atau jasa farmasi yang tidak saling berhubungan dan memiliki outcome berbeda yang menjadi kelebihan tersendiri dari CBA dibandingkan dengan farmakoekonomi lainnya. Selain memiliki kelebihan, CBA juga memiliki kekurangan dimana sulitnya menentukan nilai noneter dari manfaat yang diberikan terutama manfaat yang dirasakan oleh penerima pengobatan (Tjandrawinata, 2016).

Kelebihan dari CBA adalah beberapa *outcome* yang berbeda dapat dibandingkan, dimana *outcome* diukur dalam nilai mata uang (Andayani, 2013)

d. *Cost-Utility Analysis* (CUA)

CUA merupakan suatu metode analisis dalam farmakoekonomi yang membandingkan biaya pengobatan dengan kualitas hidup yang didapat dari pengobatan yang diberikan. CUA merupakan metode lanjutan dari CEA. CUA

merupakan satu-satunya metode analisis dalam farmakoekonomi yang menggunakan kualitas hidup dalam perhitungannya yang menjadikan keunggulan dari metode ini. Namun perlu digaris bawahi bahwa tidak adanya standarisasi standarisasi dalam metode ini dapat menyebabkan inkonsistensian dalam penyajian data (Tjandrawinata, 2016).

Kelebihan CUA adalah *outcome* kesehatan yang berbeda dan penyakit dengan beberapa *outcome* dapat dibandingkan dengan menggunakan satu unit pengukuran, yaitu QALYs. Pada analisis CUA yaitu menggabungkan morbiditas dan mortalitas kedalam satu unit pengukuran tanpa perlu mengukur nilai moneter dari suatu *outcome* kesehatan (Andayani, 2013)

### **2.3.2 Kategori Biaya**

Kategori biaya pelayanan kesehatan dapat dikelompokkan menjadi empat kategori (Bootman *et al.*, 2001)

a. Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang paling sering diukur, merupakan biaya yang digunakan secara langsung untuk memberikan terapi kepada pasien. Misalnya biaya obat, test diagnostik, kunjungan dokter, jasa perawat atau biaya kamar rawat inap.

b. Biaya Langsung Non-Medis (*Direct Non-Medical Cost*)

Biaya langsung non-medis adalah biaya untuk pasien atau keluarga pasien yang terkait langsung dengan perawatan pasien, tetapi tidak terkait langsung dengan terapi. Contoh dari biaya langsung non-medis ialah transportasi dari rumah ke rumah sakit, jasa pelayanan anak-anak pasien atau penginapan dan makanan yang dibutuhkan keluarga selama terapi berlangsung.

c. Biaya Tidak Langsung (*Indirect Cost*)

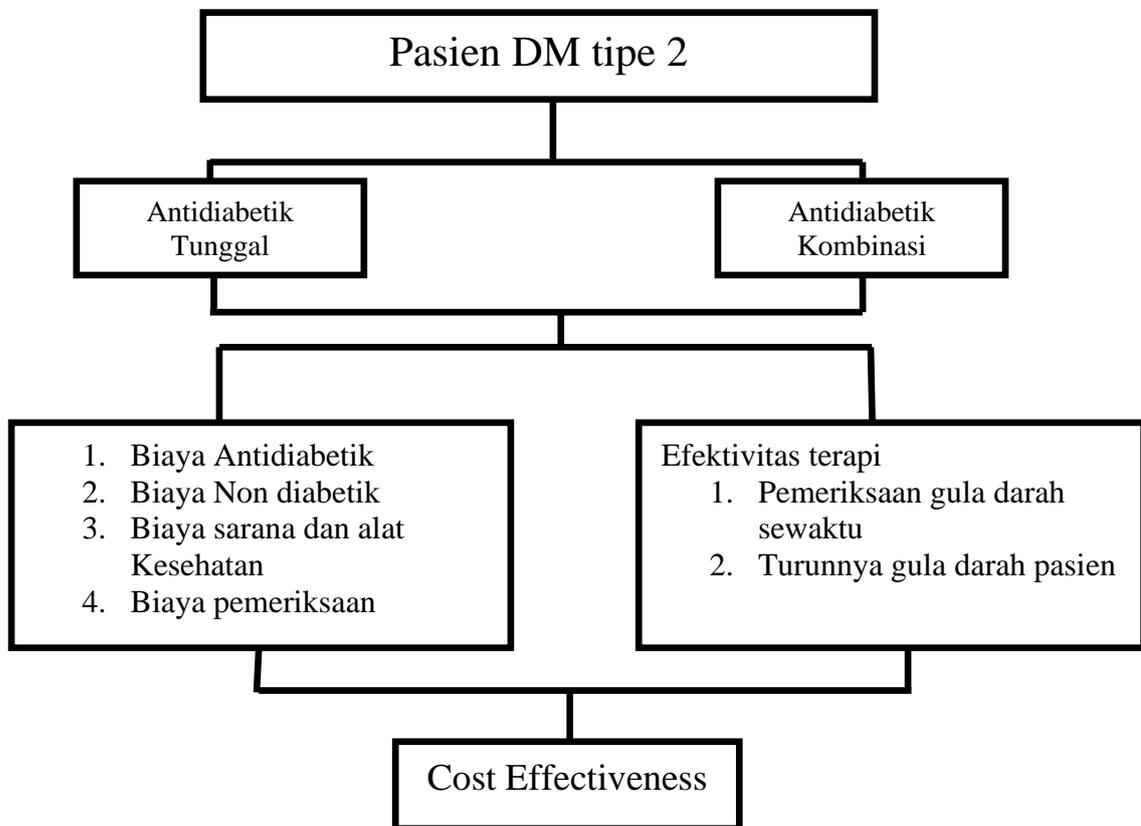
Biaya tidak langsung adalah biaya yang disebabkan waktu pasien tidak bisa bekerja untuk mendapatkan terapi atau produktivitas yang berkurang karena pengaruh penyakit atau terapi yang diterima. Sebagai contoh pasien

kehilangan pendapatan karena sakit yang berkepanjangan sehingga tidak dapat memberikan nafkah pada keluarganya atau pendapatan berkurang karena kematian yang cepat.

d. Biaya Tidak Terduga (*Intangible Cost*)

Biaya tidak terduga merupakan biaya yang dikeluarkan karena efek samping penyakit atau efek samping dari terapi. Antara lain seperti biaya untuk nyeri atau cacat, kehilangan kebebasan dan efek samping.

#### 2.4 KERANGKA KONSEP



Gambar 2.1 Kerangka Konsep