BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekumpulan gangguan metabolisme yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein . DM disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, sensitivitas reseptor insulin, atau keduanya . Kondisi hiperglikemia pada pasien DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan beberapa organ penting, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA , 2012).

Penyakit tidak menular (PTM), termasuk diabetes, saat ini telah menjadi ancaman serius kesehatan global . 70 % dari total kematian di dunia dan lebih dari setengah beban penyakit . 90-95 % dari kasus diabetes adalah diabetes tipe 2 yang sebagian besar dapat dicegah karena disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat (WHO, 2016). Indonesia merupakan salah satu Negara dengan jumlah kejadian DM yang tinggi, yakni urutan keenam didunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko dengan jumlah penyandang diabetes usia 20-79 tahun. DM di usia ini, 80 % diantaranya hidup di wilayah Negara miskin dan berkembang (IDF, 2017).

Riset Kesehatan Dasar (riskesdas) memperlihatkan peningkatan angka prevalensi diabetes yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9 % dari tahun 2013 menjadi 8,5 % pada tahun 2018 sehingga estimasi jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai lebih dari 16juta orang yang kemudian beresiko terkena penyakit lain, seperti :

serangan jantung, stroke, kebutaan, dan gagal ginjal bahkan dapat menyebabkan kelumpuhan dan kematian.

2.1.2 Diagnosa dan Klasifikasi Diabetes Melitus

Tanda-tanda gejala awal DM antara lain (PERKENI, 2011) :

a. Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
b. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

Selain mengalami tanda-tanda DM di atas, menurut *American Diabetes Association* (2012), kriteria lain pasien yang didiagnosa DM diantaranya adalah:

1. A1C ≥ 6,5%. Tes dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang telah diakui oleh *National Glycohemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan telah distandarisasi oleh *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).
2. Glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Puasa dalam hal ini didefinisikan sebagai tidak adanya asupan glukosa selama kurang lebih 8 jam sebelum dilakukan pemeriksaan.
3. Nilai glukosa darah setelah 2 jam ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) pada tes toleransi glukosa oral (TTGO). TTGO dilakukan dengan cara memasukkan asupan glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrat 2 jam sebelum tes dilakukan.
4. Glukosa darah acak (GDA) ≥ 200 mg/dL. Pemeriksaan GDA dilakukan sewaktu-waktu tanpa mempertimbangkan jangka waktu terakhir kali masuknya asupan glukosa.

DM diklasifikasikan menjadi 4 kelas, yaitu (ADA, 2012):

1. DM tipe 1. DM tipe ini disebabkan karena rusaknya sel-β pada pankreas sehingga mengakibatkan defisiensi insulin absolut.
2. DM tipe 2. DM tipe ini disebabkan karena ketidak-sempurnaan sekresi insulin sebagai akibat dari adanya resistensi insulin.
3. DM tipe spesifik yang disebabkan karena adanya penyebab lain, contohnya kerusakan fungsi sel-β secara genetik, penyakit kelenjar eksokrin pada pankreas, dan efek induksi obat-obatan atau bahan kimia.
4. DM gestasional, yaitu tipe DM yang sering dijumpai pada wanita hamil.

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

2.1.3.1 Patofisiologi DM tipe 1

Terjadinya DM tipe 1 utamanya disebabkan oleh defisiensi insulin. Defisiensi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid, protein, dan glukosa (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu *et al*., 2013). Gangguan metabolisme lipid terjadi karena meningkatnya asam lemak bebas dan benda keton sehingga penggunaan glukosa berkurang dan menyebabkan hiperglikemia. Gangguan metabolisme protein terjadi karena meningkatnya kecepatan *proteolisis* yang menyebabkan asam amino dalam plasma tinggi dan peningkatan proses katabolisme protein. Gangguan metabolisme glukosa terjadi karena peningkatan proses glukoneogenesis sehingga glukosa hepatik meningkat.

2.1.3.2 Patofisiologi DM tipe 2

Terjadinya DM tipe 2 utamanya disebabkan oleh resistensi insulin (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu *et al*., 2013). Selain itu, terjadinya DM tipe 2 bisa terjadi karena resistensi

insulin dan defisiensi insulin (Holt, 2004 dalam Ozougwu *et al*., 2013).

Umumnya patofisiologi DM tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa keadaan yaitu:

1. Resistensi insulin dikarenakan obesitas dan penuaan (Lemos *et al.*, 2011 dalam Fatimah, 2015).
2. Disfungsi sel β pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin yang terjadi melalui 3 jalur yaitu (Hakim *et al*., 2010 dalam Fatimah, 2015) :
    a) Pengaruh luar yang menyebabkan rusaknya sel β pankreas seperti virus dan zat kimia.
    b) Penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
    c) Kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.
3. Terjadinya peningkatan glukosa hepatik yang tidak disertai kerusakan sel β pankreas. Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan penyebab utama DM tipe 2. Terjadinya lipolisis dan peningkatan glukosa hepatik merupakan karakteristik dari resistensi insulin (Dipiro *et al*., 2015).

2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus

2.1.4.1 DM tipe 1 ditandai oleh adanya defisiensi fungsi sel-β pankreas. Sebagian besar destruksi sel-β pankreas pada DM tipe 1 disebabkan karena faktor autoimun, namun tidak sedikit juga yang disebabkan karena proses idiopatik. Proses autoimun diawali oleh makrofag dan limfosit-T yang berada dalam sirkulasi ke berbagai macam antigen sel-β. Contohnya seperti autoantibodi insulin, antibodi yang mempengaruhi dekarboksilasi asam glutamat, antibodi insulin yang berlawanan dengan islet tirosin fosfatase, dan lainnya. Data pre-klinik menyebutkan bahwa proses autoimun pada sel-β

pankreas akan tampak pada usia 9 hingga 13 tahun (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

Destruksi fungsi sel-β pankreas menyebabkan hiperglikemi karena adanya defisiensi absolut dari insulin. Insulin dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan berbagai mekanisme, diantaranya menstimulasi ambilan glukosa jaringan, menekan produksi glukosa oleh hati, dan menekan pelepasan asam lemak bebas dari sel-sel lemak. Peningkatan kadar asam lemak bebas dapat menghambat ambilan glukosa oleh otot dan akan menstimulasi glukoneogenesis (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

2.1.4.2 DM tipe 2

a. Kerja normal insulin. Sebanyak 25% dari metabolisme glukosa akan ditempatkan dalam otot dengan bantuan insulin. Saat adanya proses pencernaan karbohidrat, konsentrasi glukosa plasma akan meningkat dan akan menstimulasi pelepasan insulin dari sel-β pankreas. Tingginya insulin akan menekan produksi glukosa hepar dan menstimulasi ambilan glukosa oleh jaringan otot. DM tipe 2 ditandai oleh ketidak-sempurnaan sekresi insulin dan adanya resistensi reseptor insulin (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

b. Ketidak-sempurnaan sekresi insulin. Pada pasien DM tipe 2, penurunan sekresi insulin *post-prandial* disebabkan karena ketidak-sempurnaan fungsi sel-β pankreas dan menurunnya rangsangan sekresi insulin dari gut hormon akibat tidak adanya efek incretin. Efek incretin merupakan efek gut hormon yang dapat meningkatkan sekresi insulin sebagai respon terhadap rangsangan glukosa oral. Peningkatan sekresi insulin sebagai respon adanya masukan glukosa oral juga dipengaruhi oleh 2 hormon lainnya, yaitu *glucagon-like peptide*-1 (GLP-1) dan *glucose-dependent insulin-releasing*

peptide (GIP). Pada pasien DM tipe 2, GLP-1 akan menurun tetapi GIP akan meningkat. Insulin akan dirangsang sekresinya oleh GLP-1 dengan cara menekan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung sehingga mengurangi rasa lapar. Baik kinerja GLP-1 atau GIP akan dihambat oleh enzim dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

c. Tempat resistensi reseptor insulin pada DM tipe 2. Sebagian besar resistensi reseptor insulin terjadi pada liver, jaringan otot, dan jaringan lemak. Saat adanya pencernaan glukosa, insulin dikeluarkan pada vena porta dan dibawa ke dalam liver dimana insulin akan menekan pelepasan glukagon dan mengurangi sekresi glukosa hepar. Pada pasien DM tipe 2 terdapat kegagalan untuk mengurangi glukagon sebagai respon masukan glukosa. Ambilan glukosa terbesar berasal dari otot rangka, yakni mencapai 80%. Normalnya ambilan glukosa pada otot rangka sebesar 10 mg/kg per menit dan akan meningkat secara linear terhadap kenaikan insulin dalam plasma. Tetapi, pada pasien DM tipe 2 kinerja ini akan tertunda selama 40 menit dan kemampuan ambilan glukosa dapat menurun 50% atau lebih. Selain itu, adanya peningkatan jumlah asam lemak bebas akan meningkatkan kadar trigliserida dalam otot, hati, dan sel-β. Akibatnya terjadi resistensi reseptor insulin terhadap jaringan otot atau hati dan ketidak-sempurnaan sekresi insulin (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

Faktor resiko DM tipe 2 :

1. Riwayat keluarga.
2. Obesitas (≥20% dari bobot ideal atau indeks massa tubuh ≥25 kg/m2).

3. Kurangnya kebiasaan aktivitas fisik.
4. Ras atau etnis.
5. Teridentifikasi mengalami gangguan toleransi GDP.
6. Hipertensi (≥140/90 mmHg pada dewasa).
7. Nilai kolesterol HDL (*high-density lipoprotein*) ≤35 mg/dL dan atau trigliserida ≥250 mg/dLw.
8. Riwayat DM gestasional atau melahirkan bayi dengan berat >4 kg.
9. Riwayat penyakit vascular.
10. Terpapar *acanthosis nigricans.*
11. Penyakit ovarium polisistik.

2.1.4.3 DM tipe spesifik karena penyakit lain, DM ini ditandai oleh adanya cacat genetik tertentu dalam sekresi insulin atau sensitivitas kerja insulin, kelainan metabolik yang mengganggu sekresi insulin, kelainan mitokondria, dan sejumlah kondisi yang mengganggu toleransi glukosa. Pasien biasanya menunjukkan hiperglikemia ringan pada usia dini (umumnya sebelum usia 25 tahun), sering disebut pula sebagai *maturity onset diabetes of the youn*g (MODY) (Powers, 2010).

2.1.4.4 DM Gestasional (GDM = *Gestational Diabetes Mellitus*) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan dan biasanya berlangsung hanya sementara, umumnya pada trimester kedua. GDM mempersulit sekitar 7% dari semua kehamilan. Deteksi klinis sangat penting sebagai terapi yang akan mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal. GDM dapat terjadi karena dipicu oleh semakin tingginya tingkat hormon seperti somatomamotropin kronik, progesteron, kortisol, dan prolaktin yang memiliki *counter-regulatory effect* anti-insulin (Triplitt, Reasner & Isley, 2008).

2.1.5 Tatalaksana Terapi Diabetes Melitus

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia atau Perkeni tahun 2011, terdapat 4 pilar dalam penatalaksanaan DM tipe 2 yaitu edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, dan intervensi farmakologis. Pada segi edukasi seperti memberikan pengetahuan pemantauan glukosa mandiri. Pada segi terapi gizi medis seperti pengaturan makan yang benar dan tepat baik dalam hal jadwal, jenis serta jumlah makanan. Pada segi latihan jasmani, melakukan latihan sekitar 3-4 kali dalam seminggu dengan durasi kurang lebih 30 menit. Intervensi farmakologis dilakukan apabila sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama 2 – 4 minggu. Intervensi farmakologis yang diberikan dapat berbentuk oral maupun suntikan.

2.1.5.1 Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi lima golongan, yaitu:

1) Pemicu sekresi insulin :

a) Sulfonilurea, Mekanisme aksi sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin endogen dengan cara berikatan dengan reseptor sulfonilurea spesifik pada sel β pankreas. Sulfonilurea yaitu mampu menurunkan kadar A1C sekitar 0,8 %. Contoh obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid, klorpropamid, glimepirid, dan gliburid. Efek samping golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia, ruam, diare, muntah. Penggunaan glibenklamid dan glimepirid pada pasien yang berusia tua dan pasien dengan komplikasi neuropati atau nefropati memiliki risiko besar mengalami hipoglikemia (Audehm *et al*., 2014 dan Harper, 2013).

b) Glinid, memiliki mekanisme aksi yang sama dengan

golongan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin. Glinid mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,7 %. Contoh obat golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Efek samping hipoglikemia golongan glinid lebih ringan daripada sulfonilurea karena durasinya pendek (Audehm *et al*., 2014 dan Harper, 2013).

2) Meningkatkan sensitivitas terhadap reseptor insulin: Tiazolidindion, Mekanisme aksi golongan tiazolidindion adalah meningkatkan sensivitas reseptor insulin di jaringan dan hati dengan berikatan pada *peroxisome proliferative activated receptor gamma* (PPAR-$_{\gamma}$). Tiazolidindion mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,8 %. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon. Efek samping umum golongan tiazolidindion yaitu gagal jantung, patah tulang, dan retensi cairan (Audehm *et al*., 2014 dan Harper, 2013).

3) Menghambat glukoneogenesis biguanid, mekanisme aksi golongan biguanid adalah mengurangi produksi glukosa hati atau disebut glukoneogenesis. Contoh obat golongan ini yaitu metformin. Golongan obat ini dikontraindikasikan pada pasien DM tipe 2 yang mengalami gangguan ginjal dengan nilai GFR < 30 mL/menit dan gangguan hati. Metformin biasanya diresepkan untuk pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas. Metformin mampu menurunkan nilai A1C sekitar 1,0-1,5%. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kram perut. Selain itu, metformin juga menyebabkan mual sehingga diberikan pada saat makan atau sesudah makan (Harper *et al*., 2013).

4) Penghambat absorbsi glukosa: penghambatan *alfa glukosidase*, Mekanisme aksi golongan ini adalah mengurangi absorpsi glukosa di usus halus. Contoh obatnya yaitu akarbose. Akarbose mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,6 %. Efek samping yang sering terjadi adalah kembung dan flatulens (Perkeni, 2011).

5) DPP-IV inhibitor, Sel L di mukosa usus menghasilkan hormon peptida GLP-1, perangsang kuat pelepasan insulin dan menghambat sekresi glukagon (Perkeni, 2011). Mekanisme aksi golongan obat ini adalah menghambat enzim DPP-IV sehingga meningkatkan GIP dan GLP-1 dalam bentuk aktif dalam sirkulasi darah yang pada akhirnya akan memperbaiki sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah linagliptin dan sitagliptin. Obat tersebut mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,7 %. Meningkatkan kontrol *postprandial* dan jarang terjadi pankreatitis. Apabila pasien memiliki gangguan ginjal dengan nilai GFR < 60 ml/min/1,73 m2 maka dosis sitagliptin harus dikurangi, kecuali linagliptin (Audehm *et al*., 2014 dan Harper *et al*., 2013).

Suntikan, seperti insulin dan agonis GLP-1

Terapi dengan menggunakan insulin diperlukan dalam keadaan berikut ini (Perkeni, 2011):

a) Penurunan berat badan yang cepat.

b) Ketoasidosis diabetik.

c) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis.

d) Hiperglikemia dengan asidosis laktat.

e) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik.

f) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal.

g) Stress berat seperti infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke.

h) Kehamilan dengan diabetes melitus (diabetes melitus gestasional) yang tidak terkendali dengan pengaturan makan.

i) Gangguan ginjal atau hati yang berat.

j) Kontraindikasi atau pasien mengalami alergi ketika menggunakan OHO.

Berdasarkan jenis dan lama kerja insulin, maka insulin tersebut dibagi ke dalam beberapa jenis, yaitu (Dipiro *et al*., 2015 dan Perkeni, 2011):

a) Insulin aksi cepat (*rapid acting insulin*) adalah insulin yang memiliki durasi aksi yang pendek dan diserap dengan cepat. Insulin tipe ini diberikan saat 10 menit pasien sedang makan karena insulin memiliki efikasi yang baik dalam menurunkan kadar glukosa *postprandial* serta meminimalkan efek hipoglikemia. Insulin lisipro, insulin gluisine, dan insulin aspart merupakan contoh *rapid acting insulin.*

b) Insulin aksi pendek (*short acting insulin*) adalah insulin yang onsetnya pendek, diberikan secara subkutan dan digunakan 30 menit sebelum makan untuk mencapai target glukosa darah *postprandial* yang optimal dan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Insulin reguler merupakan contoh *short acting insulin.*

c) Insulin aksi menengah (*intermediate acting insulin*) memiliki onset 2-4 jam dan durasi aksi 8-12 jam. NPH (*neutral protamine hagedorn*) merupakan contoh *intermediate acting insulin*. NPH yang diberikan pada jam tidur dapat menimbulkan hipoglikemia nokturnal.

d) Insulin aksi panjang (*long acting insulin*) memiliki puncak aksi yang relatif rendah. Insulin glargine dan insulin detemir merupakan contoh *long acting insulin*. Efek hipoglikemia nokturnalnya lebih ringan.

2) Agonis reseptor GLP-1 (*glucagon-like peptide*-1)

Mekanisme aksi golongan obat ini yaitu berikatan dengan reseptor GLP-1 sehingga meningkatkan sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah liraglutid. Agonis reseptor GLP-1 mampu menurunkan nilai A1C sebesar

1,0 %. Efek samping yang mungkin terjadi adalah kehilangan berat badan, mual dan muntah (Audehm *et al*., 2014 dan Harper *et al*., 2013).

2.2 Rumah Sakit

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi

Menurut Undang-Undang RI Nomor 44 tahun 2009, rumah sakit adalah Institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Pelayanan kesehatan paripurna adalah pelayanan kesehatan yang meliputi promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif.

Menurut Permenkes No. 56 tahun 2014, Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

2.3 Kepatuhan

2.3.1 Pengertian Kepatuhan

Ada beberapa macam terminology yang biasa digunakan dalam literatur untuk mendeskripsikan kepatuhan pasien diantaranya *compliance, adherence,* dan *persistence. Compliance* adalah secara pasif mengikuti saran dan perintah dokter untuk melakuka terapi yang sedang dilakukan (Osterberg & Blaschke dalam Nurina, 2012). *Adherence* adalah sejauh mana pengambilan obat yang diresepkan oleh penyedia layanan kesehatan. Tingkat kepatuhan (*adherence*) utnuk pasien biasaya dilaporkan sebagai persentase dosis obat yang benar-benar diambil oleh pasien selama periode yang ditentukan (Osterberg & Blaschke dalam Nurina, 2012).

Menurut Kozier (2010) kepatuhan adalah perilaku individu (misalnya: minum obat, mematuhi diet, atau melakukan perubahan gaya hidup) sesuai anjuran terapi dan kesehatan. Tingkat kepatuhan dapat dimulai dari tindak mengindahkan setiap aspek anjuran hingga mematuhi rencana. Sedangkan Sarafino (dalam Yetti, dkk 2011) mendefinisikan kepatuhan sebagai tingkat pasien melaksanakan cara pengobatan dan perilaku yang disarankan oleh dokternya. Dikatakan lebih lanjut, bahwa tingkat kepatuhan pada seluruh populasi medis yang kronis adalah sekitar 20% hingga 60%. Berdasarkan penjelasan diatas dapat disimpulkan bahwa perilaku kepatuhan terhadap pengobatan adalah sejauh mana upaya dan perilaku seorang individu menunjukkan kesesuaian dengan peraturan atau anjuran yang diberikan oleh professional kesehatan untuk menunjang kesembuhannya.

2.3.2 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan

Menurut Kozier (2010), faktor yang mempengaruhi kepatuhan adalah sebagai berikut:

a. Motivasi klien untuk sembuh.

b. Tingkat perubahan gaya hidup yang dibutuhkan.

c. Persepsi keparahan masalah kesehatan.

d. Nilai upaya mengurangi ancaman penyakit.

e. Kesulitan memahami dan melakukan perilaku khusus.

f. Tingkat gangguan penyakit atau rangkaian terapi.

g.Keyakinan bahwa terapi yang diprogramkan akan membantu atau tidak membantu.

h. Kerumitan, efek samping yang diajukan.

i. Warisan budaya tertentu yang membuat kepatuhan menjadi sulit dilakukan.

j.Tingkat kepuasan dan kualitas serta jenis hubungan dengan penyediaan layanan kesehatan.

2.3.3 Cara Mengukur Kepatuhan

Terdapat dua metode yang bisa digunakan untuk mengukur kepatuhan yaitu :

2.3.3.1 Metode langsung

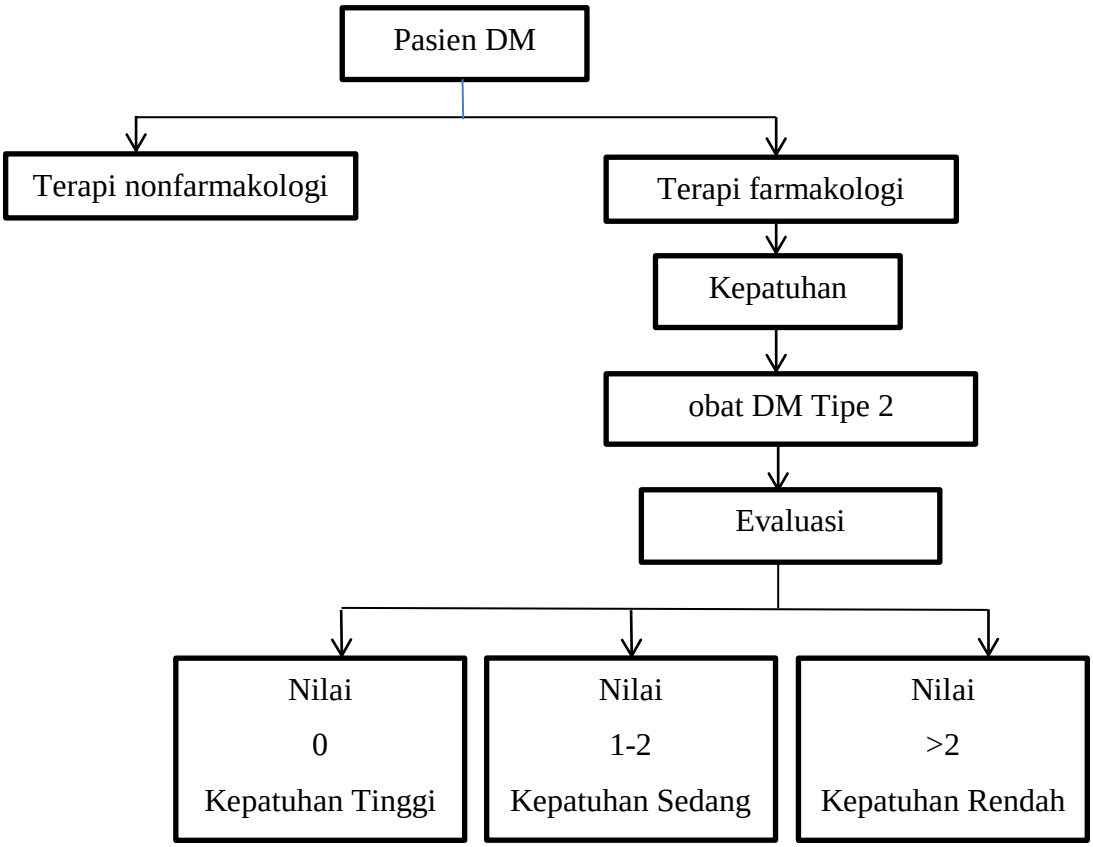
Pengukuran kepatuhan metode langsung dapat dilakukan dengan observasi pengobatan secara langsung, mengukur konsentrasi obat dan metabolitnya dalam darah atau urin serta mengukur biologic marker yang ditambahkan pada formulasi obat. Kelemahan metode ini adalah biayanya mahal, memberatkan tenaga kesehaan dan rentan terhadap penolakan pasien (Osterberg & Blaschke, 2011 dalam Nurina, 2012).

2.3.3.2 Metode tidak langsung

Metode tidak langsung dapat dilakukan dengan menanyakan pasien tentang cara pasien menggunakan obat, menilai respon klinik, melakukan perhitungan obat (piil count), menilai angka *refling prescriptions* , mengumpulkan kuisioner pasien, menggunakan *electronic medication* monitor, menilai kepatuhan pasien (Osterberg & Blaschke, 2011 dalam Nurina,2012).

2.4 Kerangka Konsep

Gambar 2.1 Skema Kerangka Konsep



(Mareeya Jilao, 2017)