

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelompok kelainan metabolik yang beragam yaitu dapat meningkatkan glukosa darah secara kronis seperti hiperglikemia, DM juga dikaitkan dengan adanya kelainan lemak dan metabolisme protein. Jika tidak ada pengobatan DM yang efektif, DM dapat berkembang menjadi komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik dan hiperosmolar sindrom hiperglikemik (Dipiro, 2020).

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu permasalahan kesehatan yang sering terjadi, termasuk di Indonesia. Menurut International Diabetes Federation (IDF), jumlah penderita diabetes melitus pada tahun 2021 akan mencapai 537 juta orang, terutama di kalangan orang berusia 20 hingga 79 tahun, yang merupakan sekitar 10,5% dari total populasi dunia. Di antara sepuluh negara dengan jumlah penderita diabetes melitus tertinggi, Indonesia menduduki peringkat ke-7, dengan 10,7 juta orang (Ulhaq et al., 2023).

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh melemahnya sistem kekebalan tubuh sehingga mengganggu kemampuan tubuh memproduksi insulin, yang merupakan upaya terakhir tubuh dalam memproduksi insulin. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya jumlah glukosa yang disimpan dalam tubuh. Diabetes melitus terdiri dari dua jenis, yaitu diabetes tipe I yang disebabkan oleh faktor genetik sehingga menimbulkan reaksi autoimun, dan diabetes tipe II yang disebabkan oleh perdarahan saluran cerna. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 yang paling umum adalah sekitar 80%.

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Risksdas) pada tahun 2018. Berdasarkan provinsi diabetes melitus dengan jumlah prevalensi dengan urutan tertinggi, yaitu DKI Jakarta sebesar 3,4%. Dilihat dari jenis kelamin yaitu wanita lebih sering didiagnosis diabetes melitus dibandingkan dengan laki-laki. Jumlah prevalensi pada wanita sebesar 1,8%, sedangkan pada laki-laki sebesar 1,2% (Rivano Ramadhan et al., 2020).

2.1.2 .Epidemiologi

Berdasarkan statistik yang disajikan oleh International Diabetes Federation (IDF), diperkirakan bahwa jumlah populasi dewasa di seluruh dunia yang didiagnosis mengidap diabetes melitus adalah sekitar 382 juta, dan angka ini diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 592 juta pada tahun 2035. Diabetes melitus tipe 2 menyumbang sekitar 90% hingga 95% dari semua kasus diabetes. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 di Amerika Serikat mencapai sekitar 12,1% pada orang dewasa dan terus mengalami peningkatan. Risiko terkena diabetes melitus tipe 2 cenderung meningkat seiring bertambahnya usia dan menunjukkan variasi yang signifikan antara kelompok ras dan etnis (IDF, 2019).

2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi

Etiologi diabetes melibatkan kombinasi dua faktor utama, yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Diabetes juga dapat disebabkan oleh resistensi insulin, kelainan metabolik yang menghambat sekresi insulin, gangguan mitokondria, dan kondisi lain yang mempengaruhi toleransi glukosa. Terjadinya diabetes melitus terkait dengan gangguan pada pankreas eksokrin, yang terjadi ketika ada kerusakan pada sebagian besar islet. Selain itu, hormon yang bertindak sebagai antagonis insulin juga dapat menjadi penyebab diabetes. (Lestari et al., 2021).

Penyebab DM tipe 2 cukup banyak. Etiologi spesifik diabetes tipe 2 tidak diketahui secara pasti, namun penghancuran sel β secara autoimun tidak terjadi. Namun tidak semua penderita diabetes tipe 2 mengalami obesitas. Kelebihan berat badan ini dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya resistensi insulin. Karena hiperglikemia yang berkembang secara perlahan dan terjadi pada awal penyakit, diabetes tipe 2 sering kali salah didiagnosis pada tahap awal penyakit. Hal ini membuat pasien sulit memahami komplikasi diabetes. Namun, pasien yang tidak terdiagnosis mungkin memiliki peningkatan risiko terjadinya komplikasi terkait masalah makrovaskular maupun mikrovaskuler (ADA, 2022).

Patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu :

- Resistensi insulin
- Disfungsi sel β pancreas

Resistensi insulin bukanlah penyebab diabetes tipe 2, melainkan akibat kurangnya sintesis insulin sehingga mencegah pelepasan insulin yang memadai. Hal ini disebut sebagai "resistensi insulin". Akibat obesitas dan aktivitas fisik yang tidak mencukupi, seperti berlari atau angkat beban, banyak orang mengalami resistensi insulin. Mirip dengan diabetes tipe 2, individu dengan diabetes tipe 2 juga mungkin mengalami peningkatan produksi glukosa hati, namun tidak ada bukti adanya sindrom Langerhans autoimun. Defisiensi insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak mutlak.

Pada tahap awal diabetes tipe 2, sel β menimbulkan gangguan selama fase insulin pertama, yang berarti kegagalan resistensi insulin mengkompensasi insulin. Jika tidak ditangani dengan baik, akhirnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. Penyebab defisiensi insulin yaitu karena rusaknya sel-sel β pancreas secara progresif, sehingga penderita memerlukan insulin eksogen. Dua faktor yang biasanya diidentifikasi pada diabetes tipe 2 adalah resistensi insulin dan defisiensi insulin (Bhatt et al., 2016).

2.1.4 Klasifikasi Diabetes

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 ditandai dengan gangguan fungsi β -amilase akibat proses autoimun, yang umumnya menyebabkan defisiensi insulin absolut. Tipe 1 biasanya dikenali dari karakteristiknya, seperti enzim anti-asam glutamat, sel pulau, atau antibodi penghasil insulin, yang mengidentifikasi proses autoimun yang mungkin menyebabkan sel- β rusak. Pada akhirnya, terapi insulin akan diperlukan untuk semua pasien diabetes tipe 1 untuk meningkatkan normalglikemia mereka (Baynest, 2015).

2. Diabetes Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang terkait dengan ketidaknormalan dalam sekresi insulin atau respons hormon perifer pada DM2. Diabetes Melitus tipe 2 menyumbang sekitar 80% hingga 90% dari total kasus Diabetes Melitus. Banyak individu yang menderita diabetes tipe 2 menunjukkan kecenderungan obesitas intra-abdominal (visceral), yang secara erat terkait dengan resistensi insulin. Selain itu, gejala hipertensi dan dislipidemia (tekanan darah

tinggi dan kolesterol HDL rendah, hiperlipidemiapostprandial) sering muncul pada populasi ini. Diabetes Melitus tipe 2, sebagai jenis diabetes yang paling umum, memiliki hubungan yang signifikan dengan faktor-faktor seperti riwayat diabetes dalam keluarga, usia, dan kurangnya kebiasaan berolahraga. Prevalensi kondisi ini cenderung lebih tinggi pada wanita (Baynest, 2015).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah sebuah kondisi yang digunakan untuk menentukan wanita yang mengalami diabetes melitus selama masa kehamilan, yang umumnya terjadi pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. Wanita yang sudah menderita diabetes melitus tipe 1 sebelum hamil, dan wanita yang tidak menunjukkan gejala diabetes melitus tipe 2 selama kehamilan, termasuk dalam kategori penderita Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) (Baynest, 2015).

4. Diabetes Spesifik Lainnya (Diabetes Monogenik)

Diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori yang dikenal dengan “Jenis Spesifik Lainnya” berdasarkan berbagai etiologi yang diketahui. Kelompok ini mencakup orang-orang dengan kecenderungan genetik terhadap diabetes tipe 2 (juga dikenal sebagai MODY atau diabetes usia muda), serta mereka yang memiliki sensitivitas terhadap insulin, orang dengan kondisi yang disebut pankreas eksokrin seperti pankreatitis atau kistik fibrosis, orang dengan fungsi yang berhubungan dengan endokrinopati lain (seperti akromegali) dan orang dengan fungsi terkait pankreas yang disebabkan oleh obat-obatan, produk susu, atau infeksi, dengan frekuensi kurang dari 10% kasus diabetes melitus (Baynest, 2015).

2.1.5 Gejala dan Diagnosis

Berikut gejala diabetes tipe 2 meliputi:

- Sering mengalami buang air kecil
- Rasa haus yang berlebihan
- Terjadinya penurunan berat badan
- Masalah penglihatan (kabur)

Banyak penderita diabetes tipe 2 yang tidak menyadari kondisinya dalam jangka waktu lama karena gejalanya biasanya tidak terlalu parah jika dibandingkan dengan penderita diabetes tipe 1 dan mungkin memerlukan waktu pemulihan yang

lebih lama. Namun, selama ini tubuh kita sudah melemah karena kelebihan glukosa darah. Ternyata, banyak pasien saat didiagnosis diabetes tipe 2 sudah mengalami komplikasi (IDF, 2019).

Tabel 2.1 Kriteria Skrining dan Diagnosis Pradiabetes dan Diabetes

	Pradiabetes	Diabetes
A1C	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)+
Glukosa Plasma Puasa	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)+
Glukosa Plasma 2 jam selama 75g OGTT	140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)+
Glukosa Plasma Sewaktu	-	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)+

Sumber : (ADA, 2022).

Menurut *American Diabetes Association*, kriteria diagnostik untuk DM sebagai berikut:

- Kadar glukosa plasma darah puasa yaitu $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL),
- Kadar glukosa darah 2 jam pascaprandia $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL),
- Kadar gula darah ad random $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL).

2.1.6 Faktor Risiko

Faktor Risiko pada penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 menurut (Dipiro, 2020):

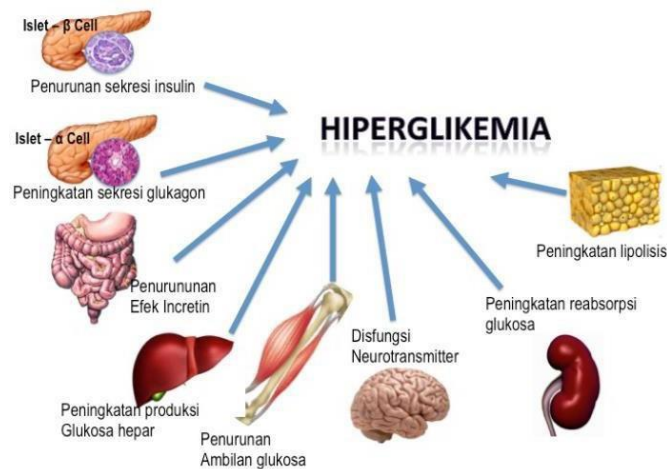
1. Berusia ≥ 45 tahun.
2. Mempunyai riwayat keturunan Diabetes Melitus tipe 2 (keluarga)
3. Ras atau etnis yang memiliki resiko tinggi (Amerika Afrika, penduduk kepulauan Pasifik).
4. Kelebihan berat badan atau obesitas (lebih dari 20% di atas BB ideal, atau indeks massa tubuh (BMI) lebih dari 25 kg/m²), dan lingkar perut pria harus lebih dari 90 cm dan lingkar perut wanita harus lebih dari 80 cm.
5. Gaya hidup (dengan melakukan aktivitas fisik seperti olahraga, pola makan).
6. Riwayat gangguan terhadap glukosa, gangguan glukosa puasa (IFG)
7. Mempunyai riwayat hipertensi ($\geq 140/90$ mm Hg pada orang dewasa atau sedang menjalani terapi hipertensi).
8. Memiliki riwayat penyakit dislipidemia (kolesterol *high-density lipoprotein*

[HDL] ≤ 35 mg/dl (0,91 mmol/L) atau kadar trigliserida ≥ 250 mg/dL (2,83 mmol/L).

9. Riwayat Diabetes Melitus Gestasional (GDM) atau bayi lahir dengan berat badan lebih dari 9 pon (4kg).
10. Riwayat penyakit pembuluh darah (infark miokard, stroke ishemik, penyakit arteri perifer).
11. Adanya *acanthosis nigricans* (kulit gelap, tebal, di sekitar leher atau ketiak)
12. Penyakit ovarium polikistik (PCOS).
13. Mempunyai kebiasaan merokok

2.1.7 Patogenesis DM

Diabetes melitus tipe 2 diketahui disebabkan oleh resistensi insulin pada hati dan ovarium serta kegagalan beta pankreas. Di bagian belakangan disebutkan bahwa tingkat kegagalan pengujian beta lebih tinggi dari perkiraan sebelumnya. Selain hati dan limpa, organ lainnya antara lain: Sistem pencernaan (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglikemia), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (resistensi insulin) semuanya berperan dalam menyebabkan perkembangan intoleransi glukosa pada diabetes tipe 2. DeFronzo (2009) menyebutkan bahwa diabetes melitus tipe 2 tidak hanya melibatkan otot, hati, dan sel beta pankreas, tetapi juga organ lain yang disebut oktet jahat. .



Gambar 2.1 The ominous octet, delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2 Sumber : (PERKENI, 2021)

Secara garis besar menurut (PERKENI, 2021) patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (omnious octet) berikut:

1. Kegagalan sel beta pankreas:

Pada saat diagnosis DM tipe-2, fungsi sel beta berubah secara nyata. Agen anti diabetes yang bekerja melalui ekstrak ini antara lain inhibitor DPP-4, meglitinid, sulfonilurea, dan agonis GLP-1.

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Organ ke 6 yang berperan dalam hiperglekimia yaitu sel alfa pankreas. Sel alfa pankreas berfungsi pada keadaan puasa sintesis glucagon akan mengalami peningkatan didalam plasma. Obat yang menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 *receptor agonist*, penghambat DPP-4 dan Amilin.

3. Liver:

Pada pasien dengan diabetes tipe 2, terdapat resistensi insulin yang signifikan yang juga mempengaruhi glukoneogenesis, meningkatkan jumlah glukosa yang diproduksi secara basal oleh hati HGP atau (produksi glukosa hati). Metformin, yang memperlambat proses glukoneogenik, adalah agen yang bekerja melalui jalur ini.

4. Otot:

Pada pasien dengan diabetes tipe 2, terdapat banyak kinerja insulin yang diamati

di lingkungan intraseluler. Hal ini mengakibatkan terganggunya pembentukan transpor glukosa di otolit, kemunduran sintesis glikogen, dan kemunduran oksidasi glukosa. Dua bahan utama selain ini adalah metformin dan tiazolidinon.

5. Sel lemak:

Lemak yang kuat melawan efek antilipolisis insulin menghasilkan peningkatan lipolisis dan asam lemak basal FFA (asam lemak bebas) dalam plasma. Suplementasi FFA akan mempercepat proses glukoneogenesis dan menurunkan resistensi insulin di hati dan ovarium. FFA juga dapat mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut dengan lipotoksisitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

6. Usus:

Ketika glukosa diberikan secara intravena, responsnya terhadap insulin jauh lebih besar dibandingkan, Efek yang dikenal sebagai efek incretin dimediasi oleh dua hormon: GLP-1 (polipeptida-1 mirip glukagon) dan GIP (polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa, juga dikenal sebagai polipeptida penghambat lambung). Pada penelitian DM tipe-2 ditemukan defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap GIP. Hormon inkretin tersebut akan segera dicerna oleh enzim DPP-4.

7. Sel Alfa Pankreas:

Sel alfa pankreas merupakan organ keenam yang terkena hipoglikemia, seperti yang diketahui sejak tahun 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang akan meningkat dalam keadaan puasa kadarnya di plasma. Penurunan ini menyebabkan HGP pada keadaan awal meningkat secara signifikan dibandingkan dengan individu normal. Amylin, inhibitor DPP-4, dan agonis GLP-1 adalah beberapa agen yang menekan sekresi glukagon atau fungsi reseptor.

8. Ginjal:

Ginjal memegang peran penting dalam patofisiologi diabetes tipe 2, di mana organ ini menyaring sekitar 163 gram glukosa setiap harinya. Separuh dari glukosa yang disaring dihilangkan melalui aktivitas Sodium Glucose Co-Transporter (SGLT-2) di tubulus proksimal, sementara 10% sisanya diserap oleh SGLT-1 di tubulus desenden dan asenden, menyebabkan tidak adanya glukosa dalam urin pada

tahap tersebut. Penderita diabetes tipe 2 mengalami peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Penghambatan fungsi SGLT-2 ini tidak hanya mempengaruhi penyerapan glukosa dalam ginjal, tetapi juga menghambat pengambilan glukosa dalam usus, yang akhirnya menyebabkan pengeluaran glukosa melalui urin. Inhibitor SGLT-2 merupakan agen yang berperan dalam mengatur proses ini, dan Dapaglifozin termasuk salah satu penangkal utama dalam kategori ini.

9. Lambung

Kerusakan sel beta pankreas terjadi karena penurunan produksi amilin pada diabetes. Hal itu dapat menyebabkan terjadinya peningkatan absorbs glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan kadar peningkatan glukosa postprandial.

10. Otak:

Insulin merupakan bahan tambahan makanan yang sangat kuat. Bagi individu yang mengalami obesitas, baik menderita diabetes atau mengalami hiperinsulinemia, yang merupakan mekanisme kompensasi resistensi insulin. Agen yang bekerja di area ini adalah agonis GLP-1, amylin, dan bromokriptin. Dalam hal ini, asupan makanan harus ditingkatkan karena adanya resistensi insulin yang juga terjadi pada otak.

11. Sistem Imun

Bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate atau disebut juga sebagai inflamasi derajat rendah. Merupakan bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut yang berhubungan erat dengan pathogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis.

2.1.8 Penatalaksanaan Terapi

Penatalaksanaan terapi terdiri dari 2 kelompok diantaranya ada terapi farmakologi dan terapi non farmakologi,

1. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis harus diberikan dengan pola makan dan latihan jasmani atau olahraga (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis dapat diberikan dengan bentuk obat oral maupun bentuk suntikan.

A. Obat Antihiperglikemia Oral Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

1. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

- Sulfonilurea

Golongan obat ini mempunyai efek yaitu meningkatkan sensitivitas insulin oleh sel beta pankreas. Efek utamanya termasuk hipoglikemia dan penurunan kepadatan tulang. Pada pasien dengan risiko hipoglikemia (PERKENI, 2021).

- Glinid

Glinid adalah obat yang fungsinya mirip dengan sulfonilurea, adanya penekanan pada penurunan ambang batas insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua jenis obat: Repaglinid (turunan derivat asam benzoat) dan Nateglinid (turunan derivat fenilalanin). (PERKENI, 2021).

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

- Metformin

Efek utama metformin adalah menurunkan sintesis glukosa di hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan ambivalensi glukosa di pembuluh darah perifer. Metformin adalah pengobatan lini pertama untuk sebagian besar kasus DM tipe 2 yang parah. Dosis metformin digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak dianjurkan untuk beberapa kondisi seperti: GFR < 30 mL/menit/1,73 m², gangguan hati yang terdokumentasi, dan penderita hipoksemia (misalnya, sepsis, renjatan, PPOK, atau gagal jantung. Potensi efek samping termasuk, namun tidak terbatas pada, gangguan saluran pencernaan, seperti pada kasus dispepsia (PERKENI, 2021).

- Tiazolidin

Tiazolidin suatu jenis reseptor yang ditemukan di berbagai bagian tubuh, termasuk ovarium, lemak, dan hati. Golongan ini memiliki kemampuan untuk mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, yang pada gilirannya meningkatkan penyerapan glukosa di perifer. Tiazolidin juga meningkatkan kemampuan tubuh untuk menahan cairan, yang dapat berdampak pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperburuk edema dan retensi cairan. Penting untuk memperhatikan potensi gangguan fungsi hati, dan jika perlu, melakukan perawatan hati

dengan hati-hati. Salah satu zat yang termasuk dalam kelompok ini adalah pioglitazone. (PERKENI, 2021).

3. Penghambat Absorpsi Glukosa di saluran pencernaan:

- Penghambat Alfa Glukosidase.

Alat ini bekerja dengan cara mengurangi jumlah glukosa yang diserap di lambung, sehingga mempunyai kemampuan untuk menurunkan jumlah glukosa darah yang dikonsumsi. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada kondisi berikut: $GFR \leq 30$ ml/menit/1,73 m², rambut wajah rontok parah, dan sindrom iritasi ususbesar. Efek samping yang bisa terjadi adalah kembung, atau penumpukan gas di perut yang seringkali mengakibatkan perut kembung. Untuk meminimalkan efek samping pada awal, diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose (PERKENI, 2021).

- Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV)

Efek inhibitor DPP-IV menurunkan aktivitas enzim DPP-IV, sehingga menghasilkan tetap GLP-1 (glukosa seperti peptida-1) dalam bentuk tinggi. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon menumpulkan kadar insulin yang bergantung pada glukosa. Contoh suplemen golongan ini adalah Sitagliptin dan Linnagliptin (PERKENI, 2021).

- Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

Golongan penghambat SGLT-2 adalah obat diabetes oral jenis baru yang memperlambat pemecahan glukosa di tubuli ginjal distal dengan mempengaruhi fungsi pengangkut glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, dan ipragliflozin. Pada Mei tahun 2015, Dapagliflozin mendapat surat persetujuan dari Badan POM RI (PERKENI, 2021).

Tabel 2.2 Profil obat antihipeglukemia oral yang tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

Sumber : (PERKENI, 2021)

B. Obat Antihyperglukemia Suntik

Ada anti hyperglukemia suntik, seperti insulin, agonis GLP-1, dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1 (PERKENI, 2021).

1. Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan :

- Hemoglobin HbA1c saat diperiksa kurang dari 7,5% dan sudah mengkonsumsi satu atau dua obat antidiabetes.
- Hemoglobin HbA1c > 9% dengan terjadinya hyperglukemia.
- Penurunan BB yang cepat.
- Terjadinya hyperglukemia berat yang disertai dengan ketosis.
- Krisis kadar glukosa darah yang tinggi.

- Tidak efektif jika dikombinasi dengan OHO dosis optimal.
- Mengalami stres berat.
- Masa kehamilan dengan DM/Diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan asupan makanan.
- Terjadinya gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
- Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO.
- Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi.

Tabel 2.3 Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja

Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog kerja cepat (<i>Rapid-Acting</i>)				
Insulin Lispro (Humalog®)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen / cartridge
Insulin Aspart (Novorapid®)				Pen, vial
Insulin Glulisin (Apidra®)				pen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin ®R	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen/ cartridge
Actrapid ®				
Insulin manusia kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humalin N®	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	vial, pen/ Cartridge
Insulatard ®				
Insuman Basal ®				
Insulin analog Kerja Panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus®)	1-3 jam	Hampir tampak	12-24 jam	Pen
Insulin Detemir (Levemir®)		puncak		
Lantus 300				
Insulin analog kerja ultra Panjang (<i>Ultra Long-Acting</i>)				

Degludec (Tresiba®)	30-60 menit	Hamper tanpak puncak	48 jam
Insulin manusia campuran (Human Premixed)			
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% regular) 70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% regular)	30-60 menit	3-12 jam	
Insulin analog campuran (HumanPremixed)			
75/25 Humalogmix ® (75% protamin lispro, 25% lispro) 70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart) 50/50 Premix	12-30 menit	1-4 jam	

Sumber : (PERKENI, 2015)

C. Terapi Kombinasi

Hal terpenting dalam pengelolaan diabetes adalah pola makan dan olahraga namun, jika diperlukan lebih banyak, hal ini dapat dilakukan bersamaan dengan mengonsumsi obat antihiperglikemia oral atau menggabungkannya dengan obat lain. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Menggabungkan insulin dengan obat anti-hiperglikemia oral disebut pemberian insulin basal (juga dikenal sebagai insulin panjang atau menengah). Insulin kerja menengah harus diberikan dari pukul 10 pagi hingga 22 malam, tetapi insulin kerja panjang dapat diberikan dari pagi hari hingga waktu tidur. Jenis terapi ini biasanya dapat mencapai toleransi glukosa yang baik dengan dosis insulin yang lebih rendah. Dosis awal insulin untuk kombinasi adalah enam hingga sepuluh unit. Setelah itu, glukosa darah diukur selama puasa keesokan harinya untuk mengevaluasi. Jika target kadar glukosa darah tidak tercapai, dosis insulin disesuaikan secara bertahap, biasanya dua unit (PERKENI, 2021).

2. Terapi Non Farmakologi

Untuk meningkatkan berat badan, diperlukan kalori pada DM tipe 2. Latihan aerobik memberikan kontribusi penurunan berat badan atau pemeliharaan dan meningkatkan kesejahteraan. Ada kemungkinan untuk mengurangi faktor risiko kardiovaskular dan meningkatkan resistensi insulin dan kontrol glikemik pada kebanyakan pasien (Dipiro, 2015).

terapi tanpa obat pada pasien diabetes melitus meliputi:

- A. Edukasi: Faktor gaya hidup yang buruk sering menyebabkan DM tipe 2. Pencegahan ini harus dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan DM secara keseluruhan.
- B. Terapi Nutrisi Medis (TNM): TNM adalah komponen penting yang menjadi elemen krusial dalam penerapan pendekatan DM Tipe 2 yang menyeluruh. Kunci keberhasilannya melibatkan kontribusi yang konsisten dan komprehensif dari anggota tim, termasuk dokter, ahli gizi, petugas kesehatan lainnya, serta keluarga dan teman pasien. Untuk memastikan penerapan TNM yang efektif, perlu memberikan pendekatan yang disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing individu yang menderita DM. Prinsip penyusunan makanan untuk penderita DM sejalan dengan prinsip umum di masyarakat, yakni menyajikan makanan seimbang dan disesuaikan dengan kebutuhan kalori dan gizi individu.
- C. Jasmani: Latihan jasmani merupakan salah satu yang biasa dilakukan oleh pasien DM Tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani dilakukan secara teratur yaitu seminggu 3-5 kali sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit per minggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut.

2.2 Farmakoekonomi

2.1.1 Definisi

Farmakoekonomi adalah cabang studi lintas disiplin yang menggabungkan aspek-aspek ilmu ekonomi dan kesehatan dengan tujuan meningkatkan efisiensi pelayanan kesehatan. Menyadari prinsip-prinsip farmakoekonomi memiliki signifikansi yang besar bagi berbagai pihak, termasuk industri farmasi, praktisi farmasi klinis, dan pengambil kebijakan manufaktur. Pemahaman tentang

farmakoekonomi membantu apoteker dalam membandingkan investasi (biaya produk dan layanan kefarmasian) dengan hasil yang diperoleh (efektivitas pengobatan) (Lorensia et al., 2019).

Farmakoekonomi adalah penjelasan dan evaluasi biaya yang terkait dengan penggunaan obat dalam suatu sistem masyarakat atau layanan kesehatan tertentu. Disiplin ini mencakup identifikasi, penyesuaian, dan perbandingan biaya serta konsekuensi yang berkaitan dengan produksi dan distribusi obat-obatan. Metode farmakoekonomi dapat digunakan oleh dokter dan mereka yang merancang rencana pengobatan untuk menilai serta membandingkan keseluruhan biaya dan manfaat yang terkait dengan suatu rencana pengobatan khusus. (Rascati, 2009).

Farmakoekonomi bertujuan untuk melakukan perbandingan antara berbagai jenis obat yang digunakan untuk mengatasi kondisi medis yang serupa. Selain itu, disiplin ini juga melakukan perbandingan terhadap berbagai strategi pengobatan yang diterapkan untuk kondisi yang berbeda. Hasil analisis farmakoekonomi dapat menjadi sumber informasi yang bermanfaat bagi para pengambil keputusan kebijakan kesehatan, membantu mereka dalam menentukan opsi pengobatan alternatif yang tidak hanya efisien tetapi juga ekonomis. Saat ini, informasi farmakoekonomi dianggap sejajar dengan data sejarah dan informasi kualitas farmasi dalam proses penentuan pilihan obat yang paling tepat.

Prinsip-prinsip farmakoekonomi melibatkan pengenalan permasalahan, identifikasi opsi intervensi yang mungkin, penentuan korelasi antara penerimaan pendapatan dan hasil yang diharapkan, sehingga memungkinkan penentuan intervensi yang paling sesuai. Selain itu, metode ini juga mencakup identifikasi dan pengukuran hasil dari berbagai intervensi alternatif, evaluasi biaya dan efektivitasnya, dan langkah terakhir melibatkan interpretasi dan implementasi hasil intervensi. Data farmakoekonomi memiliki potensi untuk menjadi alat yang berharga dalam mendukung sejumlah keputusan klinis, termasuk manajemen formularium yang efisien, penanganan pasien secara personal, pengembangan kebijakan pengobatan, dan alokasi dana (Sukmadriyani, 2017).

2.2.2 Biaya Tentang Kesehatan

Dalam ilmu ekonomi, biaya (juga dikenal sebagai biaya peluang) didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang akibat penggunaan sumber daya dalam aktivitas tertentu. Menurut teori farmakoekonomi, biaya kesehatan sebagian besar terdiri dari biaya yang terkait dengan kesehatan; namun, biaya tersebut juga mencakup biaya terkait kesehatan lainnya dan biaya yang dibutuhkan pasien. (Kemenkes RI, 2013). Biaya yang terkait dengan perawatan kesehatan dapat dibedakan sebagai menjadi:

1. Biaya langsung

Biaya langsung mencakup pengeluaran medis, yang melibatkan biaya untuk obat (dan persediaan kesehatan), biaya konsultasi dokter, biaya layanan perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit (termasuk kamar rawat inap dan peralatan), uji laboratorium, biaya pelayanan informal, serta berbagai biaya kesehatan lainnya. Dalam kategori biaya langsung, tidak hanya biaya medis yang dihitung, tetapi juga biaya non-medis seperti biaya ambulans dan biaya transportasi pasien lainnya (Kemenkes RI, 2013).

2. Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung, juga dikenal sebagai biaya non-medis, adalah biaya yang terkait dengan penurunan produktivitas yang disebabkan oleh penyakit, dan melibatkan hal-hal seperti biaya transportasi, penurunan produktivitas (Kemenkes RI, 2013).

3. Biaya nirwujud (intangible cost)

Biaya nirwujud merupakan kategori biaya yang sulit diukur secara langsung dalam bentuk nilai moneter, namun seringkali tercermin dalam perubahan kualitas hidup, seperti pengalaman rasa sakit dan kecemasan yang dialami oleh individu dan/atau kelompok (Kemenkes RI, 2013).

4. Biaya terhindarkan (averted cost, avoided cost)

Biaya yang dapat dielakkan merujuk pada kemungkinan pengeluaran yang dapat dihindari melalui penerapan suatu intervensi kesehatan. (Kemenkes RI, 2013).

2.2.3 Metode Analisis Kajian Farmakoekonomi

Dalam konteks analisis farmakoekonomi, terdapat empat metode evaluasi yang umum digunakan, yakni Analisis Biaya Minimum (CMA), Analisis Efektivitas Biaya (CEA), Analisis Utilitas Biaya (CUA), dan Analisis Manfaat Biaya (CBA).

Tabel 2.4 Metode Analisis dalam Kajian Farmakoekonomi

Metode Analisis	Karakteristik Analisis
Analisis Minimal Biaya (AMIB)	Dua intervensi adalah sama, atau hampir sama, dalam hal valuasi dan biaya dalam rupiah.
Analisis Efektivitas Biaya (AEB)	Hasil pengobatan dapat diukur dengan menggunakan unit alamiah atau indikator kesehatan, serta valuasi atau biaya dalam rupiah.
Analisis Utilitas-Biaya (AUB)	Hasil pengobatan dalam tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas (QALY), valuasi/biaya.
Analisis Manfaat-Biaya (AMB)	Hasil pengobatan yang dihasilkan dari satu intervensi lebih tinggi diukur dalam bentuk uang rupiah, baik valuasi maupun biaya.

Sumber : (Kemenkes RI, 2013)

1. Teknik analisis biaya minimalisasi (juga dikenal sebagai analisis minimalisasi biaya, atau *Cost-Minimization Analysis* (CMA) adalah metode analisis ekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua pilihan intervensi, atau lebih khusus lagi, salah satu yang menawarkan tingkat hasil kesehatan yang lebih tinggi, untuk mengidentifikasi alternatif yang menawarkan tingkat risiko yang lebih rendah.
2. Analisis efektivitas-biaya (AEB), juga dikenal (CEA), adalah teknik analisis ekonomi yang digunakan untuk membandingkan biaya dan hasil relatif, atau intervensi kesehatan yang lebih ekstensif. Dalam AEB, hasilnya dinyatakan dalam satuan non moneter, seperti jumlah kematian yang dapat dicegah atau mm Hg tekanan darah diastolik.
3. Analisis utilitas biaya, atau *Cost-Utility Analysis* (CUA), adalah teknik yang digunakan dalam analisis ekonomi untuk mengukur "utilitas (daya guna)" atau standar hidup yang dipengaruhi oleh intervensi kesehatan tertentu. Jumlah tahun dimana seseorang dapat hidup sehat, murni dan bebas dari penyakit

disebut tahun hidup yang disesuaikan dengan kualitas (*quality-adjusted life year/QALY*), atau "jumlah tahun dimana seseorang mempunyai kehidupan yang sehat dan sesuai".

4. Analisis biaya-manfaat, atau *Cost-Benefit Analysis* (CBA), adalah teknik yang digunakan untuk menentukan rasio antara biaya yang terkait dengan intervensi kesehatan dan manfaat yang diterima, dimana hasil (manfaat) dinyatakan dalam satuan moneter (rupiah).

2.3 CEA (Cost Effectiveness Analysis)

CEA adalah jenis analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi suatu program kesehatan, atau program pencegahan, yaitu pilihan terbaik di antara beberapa pilihan pencegahan yang memiliki tujuan serupa. CEA efektivitas dan biaya di risiko. Sebagai alternatif pengobatan dengan efisiensi dan keamanan yang berbeda, pengobatan yang dibandingkan dengan CEA dapat dilakukan dengan membandingkan antara dua atau lebih pengobatan alternatif.

Diperlukan data mengenai biaya pengobatan dan parameter efektivitas atau hasil pengobatan untuk melakukan CEA. Biaya pengobatan yang diterima adalah biaya yang dibayarkan pasien selama pengobatan. Biaya yang umum diketahui antara lain biaya pengobatan, biaya konsultasi dokter, biaya fasilitas pelayanan kesehatan, biaya laboratorium, biaya real estate, dan biaya housekeeping (bagi pasien yang belum sehat).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hadning dkk (2015), komponen biaya yang paling umum terjadi pada suatu pengobatan tertentu adalah biaya pada obat-obatan dan biaya pada peralatan pelayanan kesehatan, yang secara keseluruhan menyumbang bias hingga 44%. Namun menurut penelitian yang dilakukan oleh Baroroh dan Fauzi (2017), setelah memperhitungkan dua komponen utama tersebut, komponen ketiga merupakan biaya kesehatan dan komponen keempat merupakan biaya akomodasi. Dalam CEA, rata-rata besaran denda ditentukan oleh jumlah kasus atau pasien.

Teknik farmakoekonomi ini dibandingkan dengan pendekatan lain mempunyai keunggulan tersendiri. Salah satu kriteria CEA adalah dinyatakan tingkat suku bunga dalam satuan moneter (rupiah). Jika dibandingkan dengan

program atau regimen kesehatan lain, efektivitas program yang pertama lebih terasa. Efek pengobatan dinyatakan dalam indikator atau satuan pengukuran kesehatan lainnya. Sekalipun kelebihan dan kekurangannya, (Lorensia et al., 2019).

2.3.1 ACER dan ICER

ACER adalah rumus yang menyatakan jumlah biaya yang dibutuhkan untuk setiap peningkatan outcome pada pengobatan. Pengobatan yang memiliki nilai terendah ACER merupakan pengobatan yang termosaktif. Sedangkan ICER merupakan rumus yang menunjukkan biaya lain yang diperlukan untuk setiap perubahan dalam satu unit hasil pengobatan (Lorensia et al., 2019).

2.4 Rumah Sakit

2.4.1 Definisi

Menurut Undang-undang Nomor 17 Tahun 2023, Rumah Sakit adalah fasilitas kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara murni melalui pelayanan kesehatan preventif, kuratif, rehabilitatif, dan/atau promotif dengan menyelenggarakan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

Untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat secara umum, Rumah Sakit Umum mempunyai misi memberikan pelayanan kesehatan yang bermakna dan penuh kasih sayang. Secara umum, tugas rumah sakit adalah mengutamakan kesehatan dan pemulihan yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu dengan peningkatan dan pencegahan serta pelaksanaan upaya rujukan (Faizqintha Bima Nugraha et al., 2022).

2.4.2 Tugas dan Fungsi

Rumah Sakit mempunyai tugas memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Sedangkan fungsi dari Rumah Sakit yaitu (UU no 17 Tahun 2023):

1. Penerapan standar kesehatan dan keselamatan sejalan dengan standar sanitasi rumah sakit.
2. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan secara perorangan melalui pelayanan

kesehatan yang paripurna pada tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis.

3. Penyelenggaraan pembelajaran wawasan dalam pemberian pelayanan kesehatan, serta pelatihan sumber daya manusia.
4. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan dibidang kesehatan.

2.4.3 Jenis dan Klasifikasi

Berdasarkan PERMENKES No.30 tahun 2019, Rumah Sakit dikategorikan dalam dua kategori:

- a. Rumah Sakit Umum, yang menyediakan layanan kesehatan menyeluruh untuk berbagai jenis penyakit dan masalah medis.
 - b. Rumah Sakit Khusus, yang memberikan pelayanan utama pada satu bidang atau jenis penyakit tertentu berdasarkan disiplin ilmu, golongan umur, organ, jenis penyakit, atau kekhususan lainnya.
1. Berdasarkan pengelolaannya, Rumah Sakit dapat dibagi menjadi:
 - a. Rumah Sakit Publik, maupun Pemerintah, Pemerintah Daerah, dan badan hukum yang bersifat nirlaba, dapat dikelola. Rumah sakit publik yang diawasi oleh pemerintah dan pemerintah daerah ditentukan Untuk mengatur peraturan pertanahan, Undang-Undang Pelayanan Pertanahan Umum Daerah juga disebut sebagai Undang-Undang.
 - b. Rumah Sakit Privat yang dikelola oleh Perseroan Terbatas yang menguntungkan.

Rumah sakit umum dan rumah sakit khusus diklasifikasikan berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanan mereka untuk menjaga kesehatan secara terhormat dan fungsional.

Klasifikasi Rumah Umum, terdiri atas:

- a. Rumah Sakit umum kelas A
- b. Rumah Sakit umum kelas B
- c. Rumah Sakit umum kelas C
- d. Rumah Sakit umum kelas D

Sedangkan klasifikasi Rumah Sakit khusus, terdiri atas:

- a. Rumah Sakit khusus kelas A
- b. Rumah Sakit khusus kelas B
- c. Rumah Sakit khusus kelas C

2.4.4 Rawat Inap

Rawat inap adalah pelayanan kesehatan rumah sakit dimana pasien harus tinggal/menginap sedikitnya satu hari berdasarkan rujukan dari pelaksana pelayanan kesehatan lain.

Perawatan rumah bersalin yang mengidap penyakit penderita harus menginap, serta perawatan rumah sakit pemerintah dan swasta, yang adanya serta kesehatan perorangan yang meliputi observasi, diagnosa pengobatan, keperawatan, rehabilitasi medik (Robot et al., 2018).

Sebagai kegiatan usaha utama rumah sakit, rawat inap disebut juga bangsal perawatan adalah tempat perawatan. Setiap bangsal rawat inap seringkali mempunyai sejumlah lokasi tempat tidur. Individu dengan kepribadian yang berbeda memiliki kemampuan untuk membayar seluruh pelayanan rawat inap yang beragam dalam proporsi yang sama.

Pelayanan farmasi merupakan salah satu pelayanan penunjang bagi suatu rumah sakit. Hal ini karena lebih dari 90% penyedia layanan kesehatan di rumah sakit menggunakan obat-obatan, perlengkapan laboratorium, perlengkapan radiologi, produk perawatan kesehatan di rumah sakit, peralatan medis, dan gas medik, yang merupakan produk sampingan dari penggunaan obat-obatan secara berlebihan.

Instalasi farmasi rumah sakit merupakan satu-satunya unit rumah sakit yang memiliki tanggung jawab penuh atas pengelolaan obat atau sediaan lainnya yang diedarkan dan digunakan untuk kepentingan di rumah sakit. Pelayanan farmasi di rumah sakit merupakan bagian penting yang ada di rumah sakit. Akan berdampak negatif jika pengelolaan manajemen tidak efisien hal ini memiliki dampak terhadap biaya operasional rumah sakit. Oleh karena itu, manajemen pengobatan dapat digunakan sebagai semua sumber daya yang tersedia diaktifkan sehingga dapat digunakan ketika dibutuhkan dalam situasi mendadak untuk ketersediaan obat dan

proses kerja menjadi efektif dan efisien (Ananda, 2023).

2.4.5 Rekam Medis

Dengan perkembangan teknologi informasi yang cepat di semua bidang, terutama di bidang pelayanan, khususnya di bidang kesehatan, dan kebutuhan operasional, sistem yang cepat diperlukan untuk mengumpulkan, mengolah, menyimpan, dan melihat kembali data yang terkait. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 Tentang Rekam Medis menetapkan bahwa semua fasilitas kesehatan harus menerapkan rekam medis elektronik pada tahun 2022. Peraturan ini mengharapkan sistem informasi kesehatan yang digunakan dapat terintegrasi dan akurat. Rekam medis dapat berfungsi sebagai dokumen penting dalam proses akreditasi rumah sakit dan sebagai sumber informasi penting tentang kondisi dan kualitas perawatan rumah sakit (Intansari et al., 2023).