

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

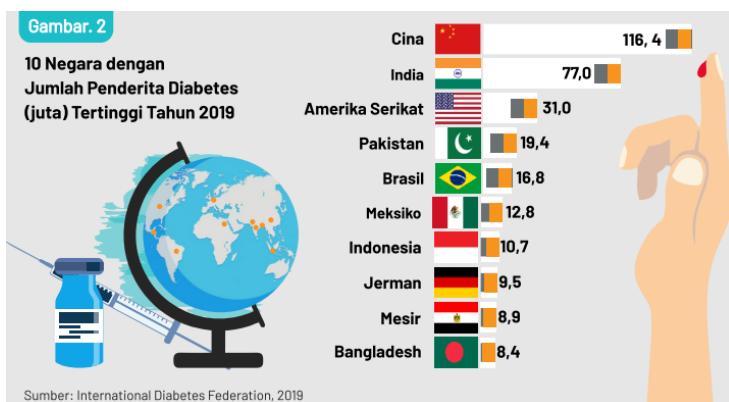
### 2.1 Diabetes Melitus

#### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah suatu gangguan metabolisme heterogen yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah yang tinggi. Penyebab diabetes melitus sendiri yaitu gangguan sekresi insulin atau gangguan efek insulin ataupun keduanya (Petersmann dkk., 2019). Hiperglikemia kronis bisa mengakibatkan kerusakan pembuluh darah serta saraf, komplikasi mikrovaskuler, dan neuropatik. Selain hiperglikemia, DM juga berhubungan dengan metabolisme lemak serta protein yang abnormal. Diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi seperti ketoasidosis diabetikum dan sindrom hiperhlikemik hiperosmolar. Diabetes sendiri juga terdiri 3 jenis utama taitu DM tipe 1, DM tipe 2, dan diabetes melitus gestasional (DiPiro dkk., 2020).

#### 2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus sendiri merupakan suatu ancaman bagi kesehatan dalam skala global. Secara global penyakit diabetes melitus ini termasuk dalam 10 besar penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Prevalensi diabetes sendiri diprediksi pada tahun 2030 akan ada 578 juta orang atau 10,2% dari populasi yang menderita penyakit diabetes dan jumlah ini akan terus melonjak menjadi 700 juta orang atau 10,9% pada tahun 2045 (IDF, 2019).



Gambar 2. 1 10 Negara dengan Jumlah Penderita Diabetes Tertinggi

Jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia terus meningkat dari 10,7 juta orang pada 2019 menjadi 19,5 juta orang pada 2021 (IDF, 2021). Untuk di Negara Indonesia sendiri, prevalensi diabetes berdasarkan dengan diagnosis dokter untuk yang berusia  $\geq 15$  tahun pada tahun 2018 yaitu 2%, hal ini menunjukan terjadinya peningkatan jika kita lihat pada tahun 2013 yaitu sebesar 1,5% (Risksdas, 2018).

### 2.1.3 Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus sendiri disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, glucagon, serta hormone lainnya yang dapat menyebabkan metabolisme karbohidrat dan lemak menjadi abnormal. Hal seperti ini sering didampingi dengan resistensi insulin, terutama pada penderita DM tipe 2 (DiPiro dkk., 2020). Pada DM tipe 1 yang disebabkan adanya gangguan produksi insulin yang terjadi akibat adanya kerusakan sel  $\beta$  yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Sedangkan untuk DM tipe 2 sendiri penyebabnya sendiri dari berbagai faktor seperti faktor genetik dan juga lingkungan seperti obesitas, diet, dan kurangnya olahraga (Departemen Kesehatan RI, 2005).

### 2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi DM menurut DiPiro (2020) adalah sebagai berikut:

a. DM tipe 1

Diabetes tipe 1 ini merupakan hasil atau akibat dari destruksi autoimun sel pankreas dan dapat disebut juga sebagai diabetes yang tergantung pada insulin. DM tipe 1 muncul diberbagai usia, baik itu anak-anak, dewasa, maupun yang tua. Bentuk dari DM tipe 1 yang dapat dikatakan kemajuannya lambat ini sewaktu-waktu disebut juga sebagai LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*).

b. DM tipe 2

Dapat dikatakan bahwa DM tipe ini tidak tergantung dengan insulin. DM tipe 2 merupakan hasil dari disfungsi sel dengan resistensi insulin. Sebagian besar penderita penyakit tipe ini menunjukkan kelebihan berat badan atau obesitas, dan juga ada peran genetik yang cukup kuat.

c. DM gestational

DM ini berkembang selama kehamilan dan terjadi akibat perubahan pada hormon selama kehamilan yang dapat menyebabkan peningkatan resistensi insulin. GDM sendiri dapat terjadi bila ibu hamil tidak dapat meningkatkan sekresi insulin untuk mengimbangi syarat untuk mempertahankan normoglikemia.

d. DM tipe lain

DM yang ditandai dengan gangguan sekresi insulin sebagai respon terhadap suatu stimulus glukosa dengan atau tanpa resistensi insulin. DM tipe ini juga seringkali menunjukkan gejala seperti hiperglikemia ringan.

### 2.1.5 Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

Sering kali orang-orang mengabaikan tanda dan gejala diabetes melitus, ada yang menganggapnya tidak serius bahkan sampai tidak menyadari gejala tersebut. Untuk gejala umum diabetes sendiri seperti penurunan berat badan, sering lelah, iritabilitas, penyembuhan

luka yang tertunda, hipoglikemia reaktif dll (Ramachandran, 2014). Adapun gejala untuk diabetes melitus tipe 1 seperti rasa haus yang berlebih, buang air kecil yang berlebih, kelelahan, turun berat badan dengan cepat, penglihatan kabur, dan juga sering merakan lapar. Untuk diabetes melitus tipe 2 memiliki gejala hampir sama dengan tipe 1 yaitu seperti sering buang air kecil, haus yang parah, penglihatan kabur, sering mengalami infeksi (jamur dan bakteri), dan juga penyembuhan luka yang tertunda (Knight dkk., 2017).

### **2.1.6 Faktor Risiko Diabetes Melitus**

Adapun faktor risiko pada penyakit diabetes melitus menurut Kemenkes RI (2019) yaitu diantaranya sebagai berikut :

- a. Faktor yang tidak dapat di ubah
  - Usia  $\geq 40$  tahun.
  - Terdapat riwayat keluarga menderita DM.
  - Masa kehamilan dengan hiperglikemia
  - Seorang ibu dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4 kg saat lahir.
- b. Faktor yang dapat di ubah
  - Kegemukan
  - Kurangnya olah raga.
  - Tekanan darah tinggi.
  - Kolesterol.
  - Memiliki penyakit jantung.
  - Diet yang tidak seimbang.
  - Merokok.

### **2.1.7 Diagnosis Diabetes Melitus**

Diagnosis diabetes melitus sendiri dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma. Berikut adalah kriteria diagnosis DM menurut American Diabetes Association (2018) :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa merupakan keadaan tidak mengkonsumsi asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Tes ini juga harus dilakukan seperti yang sudah dijelaskan oleh WHO yang menggunakan beban glukosa 75 gram.

- c. Pemeriksanaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  . Tes ini diakreditasi oleh *National Glycohaemoglobin Satandarization Program* (NGSP) dan harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode standar untuk uji *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).
- d. Pada pasien dengan gejala klasik atau beresiko hipergikemik, glukosa plasma sewaktu adalah kurang dari 200 mg/dl.

### **2.1.8 Penatalaksanaan Terapi Diabetes Melitus**

#### **a. Terapi Non Farmakologi**

Terapi non farmakologi juga perlu untuk mendukung keberhasilan suatu penyakit, menurut DiPiro, (2020) terapi non farmakologi diantaranya sebagai berikut :

- Terapi Nutrisi Medis

Terapi ini merupakan suatu pendekatan medis yang memiliki bukti untuk mengobati diabetes melitus dengan menggunakan rancangan nutrisi yang sudah disesuaikan secara individual. Sebuah rencana makan sehat yang seimbang antara kalori, karbohidrat dan juga lemak jenuh.

- Aktivitas Fisik

Kegiatan ini merupakan salah satu dasar dalam pengelolaan DM. Contoh aktivitas fisik yaitu seperti latihan aerobic yang akan membantu untuk meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi risiko cardiovascular, dan membantu untuk penurunan maupun pemeliharaan berat badan.

- Edukasi

Edukasi sendiri perlu dilakukan untuk memberikan pemahaman yang baik tentang penyakit kepada penderita DM. Ada empat waktu kritis untuk mengevaluasi kebutuhan edukasi ini seperti saat diagnosis, saat komplikasi muncul, dan saat perubahan dalam perawatan terjadi. Menurut *American Association of Diabetes Education* edukasi tersebut meliputi makan sehat, aktivitas fisik, pemantaun dalam mengkonsumsi obat, mengurangi risiko, dan pemecahan masalah.

#### **b. Terapi Farmakologi**

Pemberian terapi farmakologi ini diberikan secara bersamaan dengan terapi non farmakologi seperti pengaturan makanan dan juga agaya hidup yang sehat. Menurut DiPiro, (2020) terapi farmakologi untuk diabetes melitus diantaranya sebagai berikut :

- Insulin

Insulin sendiri memiliki beberapa jenis seperti insulin manusia yang merupakan insulin yang diturunkan dari DNA rekombinan, dan juga insulin analog yaitu insulin

yang memiliki substitusi asam amino dalam molekul insulin yang dapat mengubah onset atau durasi kerja. Insulin memiliki beberapa keuntungan utama jika dibandingkan dengan antihiperglikemik lainnya seperti dosis dapat disesuaikan secara individual berdasarkan kadar glikemik, sedangkan kerugianya sendiri seperti risiko hipoglikemia, dan penambahan berat badan. Insulin sendiri memiliki beberapa konsentrasi seperti 100 unit/mL (U-100), 200 unit/mL (U-200), 200 unit/mL dan 500 unit/mL. Untuk konsentrasi yang biasanya digunakan yaitu dengan konsentrasi 100 unit/mL.

- Biguanide

Satu-satunya obat golongan biguanid yaitu Metformin. Metformin ini merupakan obat oral yang tersedia sebagai formulasi yang pelepasannya segera yang diberi dosis dua kali sehari. Metformin sendiri telah terbukti untuk menurunkan kadar glukosa yang sangat kompleks.

- Sulfonilurea

Merupakan suatu obat oral yang pelepasannya segera atau pelepasan diperpanjang, dan biasanya diberikan sekali atau dua kali dalam sehari. Obat antihiperglikemik golongan sulfonilurea ini bekerja meningkatkan sekresi insulin dengan cara mengikat reseptor sulfonilurea spesifik pada sel pankreas. Contoh obat dari golongan sulfonilurea adalah glimepiride, dan klorporamid.

- Thiazolidinediones

Pioglitazon dan rosiglitazon merupakan dua obat golongan thiazolidinediones yang saat ini disetujui FDA untuk pengobatan DM tipe 2. TZD ini bekerja dengan mengikat reseptor activator proliferator peroksisom-y, reseptor nuklir yang sebagian besarnya terletak pada sel lemak dan sel vascular.

- GLP-1 Receptor Agonists

Terdapat tujuh GLP1-RA yang tersedia di AS, enam diantaranya diberikan secara subkutan dengan pemberian dua kali sehari hingga seminggu sekali. Golongan ini mengaktifkan sekresi insulin dari sel beta pankreas dengan cara bergantung pada glukosa.

- Inhibitor DPP-4

Ada 4 produk oral golongan DPP-4 diantaranya yaitu saxagliptin, linagliptin, sitagliptin dan alogliptin, pemberian untuk semua obat ini diberikan sehari sekali. Agen ini akan menghambat enzim DPP-4 yang nantinya akan bertanggung jawab atas

degradasi cepat GLP-1 dan GIP sehingga akan memperpanjang waktu paruh GLP-1 dan GIP.

- Inhibitor SGLT2

Inhibitor ini mengurangi glukosa plasma dengan cara mencegah ginjal menyerap kembali glukosa ke dalam aliran darah yang menyebabkan peningkatan ekresi glukosa dalam urin. Contoh obat golongan ini salah satunya adalah canagliflozin.

- Inhibitor Alfa-glukosidase

Inhibitor Alfa-glukosidase ini akan menghambat maltase, isomaltase, sukrase dan glukoamilase di usus kecil, serta menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks. Contoh obat golongan ini adalah acarbose dan miglitol.

- Meglitinida

Meglitinida ini bekerja dengan cara mengikat ke situs yang berdekatan dengan reseptor sulfonylurea, nateglidin dan repaglinid ini meningkatkan sekresi insulin dari sel pankreas.

## 2.2 Studi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan suatu ilmu yang berkaitan dengan sumber daya yang memaksimalkan populasi kesehatan dari penggunaan satu obat-obatan. Evaluasi ekonomi sendiri melibatkan satu estimasi biaya. Farmakoekonomi sendiri adalah salah satu komponen penting dari penilaian teknologi kesehatan dan penilaian obat-obatan untuk digunakan oleh pasien (Hughes, 2012). Farmakoekonomi sendiri merupakan suatu media untuk memajukan efisiensi atau penggunaan dana secara lebih rasional (Norhalimah dkk., 2018).

## 2.3 Analisis Efektivitas Biaya

*Cost effectiveness Analysis* merupakan salah satu metode farmakoekonomi yang memiliki tujuan untuk memilih dan mengevaluasi obat yang paling unggul atau terbaik di antara beberapa pilihan pengobatan dengan tujuan yang sama (Andayani, 2013). Suatu biaya dan efektivitas diukur dalam bagian yang tidak dapat dibandingkan, yang kemudian satu alternatif akan lebih disukai dari pada yang lainnya jika memberikan keuntungan lebih besar dengan biaya yang lebih rendah (Moreno dkk., 2020).

Dalam penggunaan metode analisis efektivitas biaya sendiri, perlu dilakukan adanya perhitungan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) atau rasio efektivitas biaya rata-rata dan juga *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) atau incremental efektivitas biaya. Dengan RIEB atau ICER ini kita dapat mengetahui besar biaya tambahan dalam setiap perubahan satu unit efektivitas biaya serta memudahkan dalam mengambil kesimpulan alternatif mana yang

memberikan efektivitas biaya terbaik (Kemenkes, 2013). Adapun rumus untuk perhitungan ACER dan ICER sebagai berikut:

$$\text{ACER} = \frac{\text{Rata-Rata Total Biaya}}{\text{Rata-Rata Efektivitas}}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya Intervensi A} - \text{Biaya Intervensi B}}{\text{Efektivitas kelompok A} - \text{Efektivitas kelompok B}}$$

Pada pengkajian untuk metode analisis efektifitas biaya atau CEA ini dapat menggunakan tabel efektivitas biaya yang dapat dijadikan suatu alternatif intervensi kesehatan.

Efektivitas-biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektivitas lebih rendah	A (Perlu perhitungan RIEB)	B	C (Didominasi)
Efektivitas sama	D	E	F
Efektivitas lebih tinggi	G (Dominan)	H	I (Perlu perhitungan RIEB)

Gambar 2. 2 Tabel Kelompok Alternatif Efektivitas Biaya

(Kemenkes, 2013)

Tabel kelompok alternatif berdasarkan efektivitas-biaya dapat dijadikan sebagai alat bantu dalam CEA yang nantinya dapat mempermudah dalam pengambilan kesimpulan alternatif manakah yang dapat memberikan efektivitas-biaya terbaik. Pada tabel kelompok alternatif efektivitas biaya ini dapat dikelompokan dalam satu dari empat posisi yang pertama yaitu pada posisi dominan yaitu yang ditandai dengan kolom G, D, dan H jika suatu intervensi masuk ke dalam kolom tersebut maka termasuk kedalam posisi dominan dan pasti akan terpilih sehingga tidak perlu dilakukan AEB. Kedua yaitu posisi didominasi yang ditandai dengan kolom B, C, dan F jika suatu intervensi masuk kedalam kolom tersebut maka termasuk didominasi, maka tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternative sehingga tidak perlu diikutsertakan dalam perhitungan AEB. Ketiga yaitu posisi seimbang yang ditandai dengan kolom E, intervensi tersebut menawarkan efektivitas dan biaya yang sama, hasilnya masih mungkin bias dijadikan pilihan dengan pertimbangan seperti kebijakan, ketersediaan dan lain-lain. Terakhir yaitu posisi yang memerlukan pertimbangan efektivitas biaya yaitu kolom A dan I, jika suatu intervensi masuk kedalam kolom ini, maka perlu memperhitungkan RIEB atau ICER (Kemenkes, 2013).



Gambar II. 1 Diagram Efektivitas Biaya  
(Kemenkes, 2013)

Menurut diagram efektivitas biaya jika intervensi mempunyai efektivitas yang tinggi tetapi membutuhkan biaya yang tinggi pula, maka masuk kedalam kuadran I, pada kuadran ini memerlukan pertimbangan sumber daya seperti dana yang dimiliki, dan akan dipilih jika dana yang tersedia mencukupi. Jika intervensi memiliki efektivitas lebih rendah dengan nilai biaya lebih rendah maka masuk kedalam kuadran III yang memerlukan pertimbangan sumberdaya yaitu jika dana yang tersedia lebih terbatas. Jika suatu intervensi mempunyai efektivitas lebih tinggi dengan biaya yang rendah maka masuk kedalam kuadran II dan akan menjadi pilihan utama. Terakhir jika intervensi mempunyai efektivitas lebih rendah dengan biaya lebih tinggi maka masuk kedalam kuadran IV dan tidak layak untuk dipilih (Kemenkes, 2013).