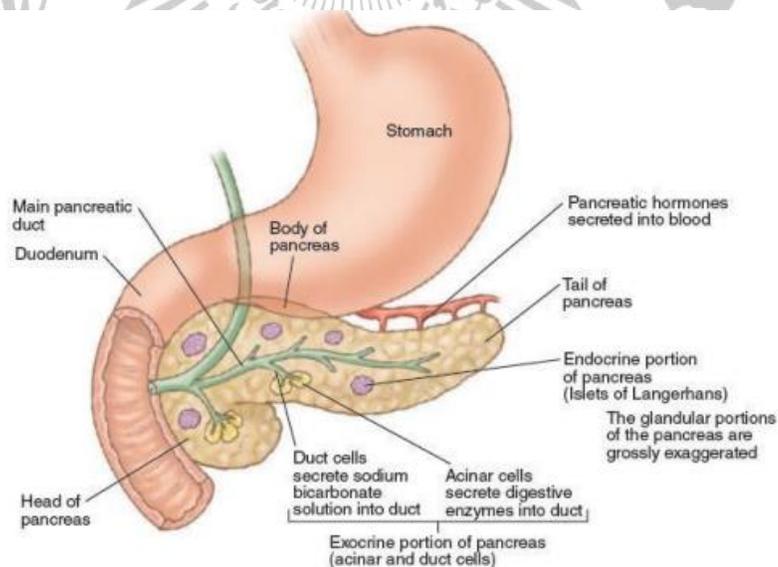


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Dan Fisiologi Pankreas

Pankreas merupakan suatu organ yang berbentuk pipih, dan memiliki panjang sekitar 12.5 – 15 cm dan memiliki tebal sekitar 2,5 cm. Pankreas berada di lekukan duodenum, bagian pertama usus kecil. Sekitar 99% dari sel-sel eksokrin pankreas disusun dalam kelompok yang disebut asinus yang menghasilkan enzim pencernaan, dimana mengalir ke saluran pencernaan melalui jaringan duktus (Nugroho, 2021) Setelah getah pankreas yang mengandung enzim-enzim yang membantu mencerna makanan di usus halus telah diproduksi, lalu akan masuk ke saluran utama pankreas menuju duodenum. Saluran ini bergabung dengan saluran empedu (*common bile duct*) yang menghubungkan antara pankreas, hepar, dan kantong empedu. Pankreas terbentuk oleh 2 sel dasar yang memiliki fungsi yang sangat berbeda, yaitu sel eksokrin dan sel endokrin. Sel-sel endokrin atau biasa disebut pulau Langerhans terdiri atas sel α yang menghasilkan glukagon dan sel β yang menghasilkan insulin. Yang dimana kedua sel ini sangat penting untuk metabolisme tubuh (Probosari, 2018).

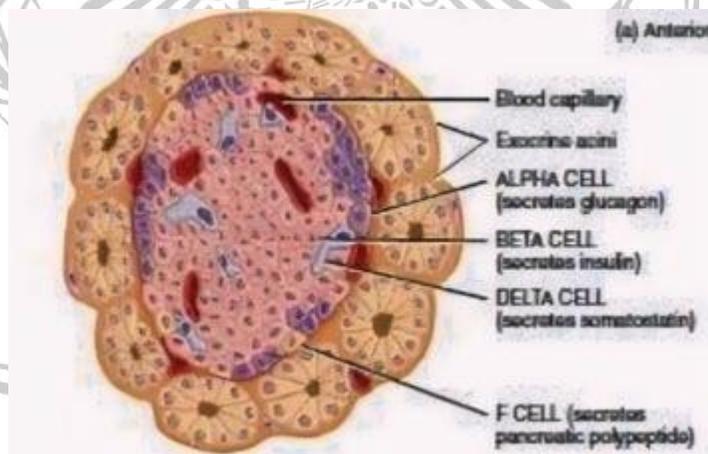


Gambar 2. 1 Anatomi dan Fisiologi Pankreas (Probosari, 2018)

Jenis - jenis sel di pankreas Islets

1. Sel alpha yang mencakup sekitar 17% dari sel – sel islet pankreas yang mensekresikan glukagon
2. Sel beta yang mencakup sekitar 70% dari sel – sel islet pankreas yang mensekresikan insulin
3. Sel delta yang mencakup sekitar 7% dari sel islet pankreas dan mensekresikan somatostatin
4. Sel F merupakan sisa sel islet pankreas yang menghasilkan polipeptida pankreas.

Interaksi dari keempat hormon ini merupakan kompleks dan tidak sepenuhnya dipahami. Glukagon merupakan hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah, dan insulin yang menurunkan kadar glukosa darah. Somatostatin secara parakrin untuk menghambat pelepasan insulin dan glukagon dari sekitar sel beta dan alpha. Hal ini juga dapat berperan sebagai hormon yang beredar untuk memperlambat penyerapan nutrisi dari saluran pencernaan. Somatostatin juga menghambat sekresi *growth hormone*. Polipeptida pankreas menghambat pelepasan somatostatin, kontraksi kandung empedu, dan sekresi enzim pencernaan oleh pankreas (Nugroho, 2021).



Gambar 2. 2 Pankreas Islets (Nugroho, 2021)

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang disebabkan karena adanya gangguan pada metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Insufisiensi insulin atau insulin tidak berfungsi sebagaimana mestinya dapat disebabkan oleh gangguan pada sel β pankreas atau dapat disebabkan karena adanya penurunan respon sel tubuh terhadap insulin (Putri et al., 2022). Diabetes mellitus adalah kelainan metabolisme jangka panjang yang memberikan dampak signifikan terhadap populasi global. Keadaan ini dicirikan dengan kenaikan kadar glukosa darah yang disebut sebagai hiperglikemia. Hal ini terjadi karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup atau tidak menggunakan insulin yang telah dihasilkan oleh tubuh dengan seharusnya. Insulin adalah hormon yang disintesis di pankreas dan berperan penting dalam mengatur tingkat glukosa dalam darah dan memperlancar penyerapan glukosa ke dalam sel sehingga memberikan energi. Jika fungsi normal proses ini terganggu, dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang dapat mempengaruhi banyak sistem organ tubuh (Sugandh et al., 2023).

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe ini adalah kondisi medis yang sering terjadi, hal ini disebabkan karena adanya jaringan tubuh yang resisten terhadap kerja insulin. Meskipun sel β pankreas memproduksi cukup insulin, pada pasien diabetes insulin tidak dapat mengatasi resistennya, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan glukosa di dalam darah. Aksi insulin yang terhambat akan berdampak pada proses metabolisme lemak, dapat menyebabkan fluks asam lemak bebas, dan meningkatkan kadar trigliserida, dan menyebabkan High-density lipoprotein (HDL) menurun (Ulhaq, 2022).

2.2.2 Epidemiologi

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017 terdapat 537 juta penderita diabetes terjadi pada umur 29-79 tahun. Diabetes juga menyumbang 6,7 juta kematian. Indonesia termasuk ke dalam 5 besar populasi penderita diabetes di dunia dengan jumlah penderita diabetes sebanyak 19,47 juta jiwa (Azizah et al.,

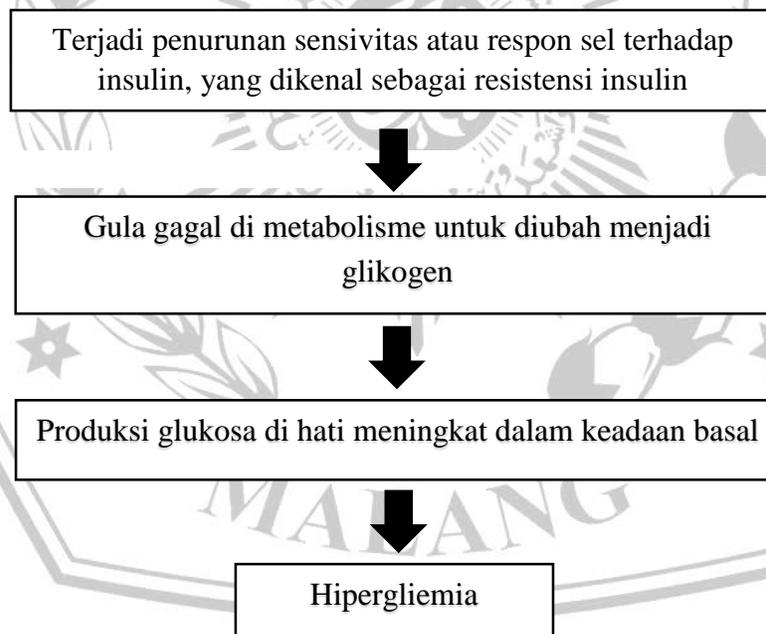
2023). WHO telah memprediksikan bahwa jumlah individu yang menderita diabetes melitus (DM) di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Ini mencerminkan peningkatan penderita diabetes melitus menjadi 2-3x lipatnya (Setiawan & Susilawati, 2022). Usia 15-64 tahun menjadi usia produktif yang rentan terhadap resiko terjadinya diabetes mellitus yang dipengaruhi oleh pola hidup dan pola makan yang tidak sehat, serta resiko berkaitan dengan mobilitas yang tinggi dan lingkungan kerja (Cahyani et al., 2024). dan Berdasarkan Kemenkes RI, (2018), prevalensi DM di Profinsi Jawa Timur sebanyak 2,6% dari jumlah populasi penduduk Jawa Timur (Asti Pratami et al., 2023). Sedangkan pada tahun 2019, Jawa Timur menjadi penyumbang kasus diabetes mellitus terbanyak di Indonesia sebanyak 841,994 kasus (Safire & Puhadi, 2023).

2.2.3 Etiologi DM tipe 2 dan Patofisiologi DM tipe 2

Etiologi DM melibatkan gabungan antara faktor lingkungan dan genetik. Faktor-faktor lainnya ialah kerja atau produksi insulin, terjadi gangguan metabolisme yang dapat menghambat produksi insulin, ketidaknormalan pada mitokondria, dan keadaan lainnya yang mempengaruhi penyerapan gula. Hormon yang memiliki aksi sebagai antagonis insulin juga dapat menjadi salah satu penyebab DM. Menurut panduan Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu FKUI tahun 2018, pasien dalam kondisi DM tipe 2 memiliki kadar insulin yang normal dan bisa berlebih, namun jumlah sel yang menerima insulin terus berkurang. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah gagal di dimanfaatkan oleh sel (hidayat fahrul, 2023).

Patofisiologi dari tipe ini melibatkan kegagalan pada sel-sel β pankreas yang menyebabkan gula darah gagal dimetabolisme sehingga menyebabkan resistensi pada insulin, keadaan ini menyebabkan jumlah produksi glukosa di hepar terjadi peningkatan dalam kondisi basal (Arivazhahan, 2021). Pada keadaan normal, insulin dihasilkan oleh sel β pankreas dan akan berikatan dengan reseptor target. Sehingga terjadi perpindahan transporter glukosa (GLUT-4) menuju sel membran sebagai tempat untuk masuknya glukosa dari darah ke sel target. Gula yang telah

masuk ke sel lemak dan otot akan diubah menjadi ATP untuk menjadi sumber energi, sedangkan glukosa yang masuk ke hati akan disimpan menjadi glikogen. Kondisi yang terjadi pada pasien diabetes tipe 2 ialah resistensi insulin, pada keadaan ini reseptor sel target gagal merespon insulin dengan normal. Terdapat dua tahapan yang terjadi pada individu yang mengalami diabetes melitus tipe 2. Pada tahap 1, sel β pankreas masih bisa mengkompensasi resistensi insulin dengan meningkatkan insulin output sehingga glukosa dapat mendekati batas normal. Apabila hal ini terjadi terus menerus, sel β pankreas tidak mampu lagi mempertahankan kondisi hiperinsulinemia. Kejadian ini menyebabkan gangguan toleransi glukosa yang disebut dengan peningkatan glukosa post prandial. Pada tahap 2 sekresi insulin menurun dan produksi gula hati terus meningkat, sehingga terjadinya kondisi medis diabetes tipe 2 dengan kondisi peningkatan kadar gula darah puasa. Hal ini menyebabkan terjadinya kegagalan pada sel β pankreas (Umayya & Wardani, 2023).



Gambar 2. 3 patofisiologi DM Tipe 2 (Arivazhahan, 2021)

2.2.4 Manifestasi klinis & Diagnosis

A. Gejala

1. Poliuria

Gejala ini disebabkan karena tingginya konsentrasi glukosa darah pada individu yang menderita diabetes melitus (DM), hal tersebut menyebabkan peningkatan dalam produksi urin khususnya pada waktu malam. Pasien diabetes mengalami peningkatan jumlah urin karena adanya diuresis osmotik, yang merupakan akibat dari tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang akan memicu peningkatan produksi urin oleh ginjal. Individu yang menderita DM sering merasakan rasa haus yang berlebih, hal ini disebabkan karena banyaknya cairan yang dieksresikan melalui urin, sehingga dapat terjadi kondisi dehidrasi intraseluler yang akan memicu pelepasan hormon antidiuretik (ADH) dan menimbulkan rasa haus (polidipsi) (Oktaviana et al., 2023).

2. Polifagia

Pada individu yang mengalami gangguan medis diabetes melitus (DM), terjadi peningkatan keinginan berlebih untuk makan karena sering merasakan lapar, dan tidak bertenaga. Kondisi ini disebabkan karena adanya gangguan pada insulin yang menyebabkan kegagalan dalam mensuplai atau memasukkan gula ke dalam sel. Hal ini akan berdampak pada energi yang akan dihasilkan, semakin sedikit gula yang masuk maka semakin sedikit pula energi yang dihasilkan. Akibatnya pasien akan merasa lemas atau tidak bertenaga karena rendahnya energi yang dibentuk. Selain itu, kurangnya glukosa di dalam sel juga membuat otak memberikan sinyal rasa lapar dan akan beranggapan bahwa rendahnya asupan makanan yang menyebabkan tidak berenergi atau lemas, sehingga meningkatkan keinginan untuk makan dengan memberikan sinyal rasa lapar.

3. Berat badan menurun

Ketika tubuh tidak dapat memperoleh energi yang cukup akibat sedikitnya gula yang masuk ke dalam sel, maka tubuh akan langsung menggunakan lemak dan protein yang ada di dalam tubuh untuk diolah dan menghasilkan energi. Saat mengekskresikan urin, individu yang menderita diabetes tidak terkontrol bisa

dapat kehilangan 500 gram gula dalam urin setiap harinya yang dimana ini setara dengan 2000 kalori yang hilang dari tubuh (Lestari et al., 2021).

B. Diagnosis

Menurut PERKENI, 2021 diabetes melitus didiagnosis dengan melihat HbA1c dan kadar gula darah. Tes enzimatik menggunakan plasma darah vena adalah metode yang disarankan untuk mengukur gula darah. Glukometer dapat digunakan untuk memantau hasil dari pengobatan. Diagnosis belum bisa ditegakkan apabila hanya berdasarkan adanya glukosuria (terdapat glukosa di dalam urin). Kecurigaan diabetes melitus perlu dilakukan apabila terdapat keluhan seperti :

- Keluhan klasik : poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan secara drastis tanpa diketahui penyebabnya
- Keluhan lainnya : tubuh terasa lemas, parestesia (kesemutan), terasa gatal (pruritus), pandangan tidak jelas seperti buram atau kabur, gangguan fungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva (terasa gatal pada area kewanitaan) pada wanita.

Kriteria diagnosis diabetes melitus :

1. Hasil tes GDP (gula darah puasa) : 126 mg/dl atau lebih. Dalam hal ini puasa yang diartikan sebagai menghindari asupan kalori selama minimal delapan jam.
2. Hasil tes glukosa darah : 200 mg/dl atau lebih saat dua jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban gula 75 g
3. Hasil pemeriksaan GDS (gula darah sewaktu) : 200 mg/dl atau lebih dengan krisis hiperglikemia atau gejala klasik seperti polidipsi, polifagi, poliuria, dan berat badan menurun drastis.
4. Hasil tes HbA1c $\geq 6,5$ % dengan menggunakan teknik terstandar NGSP (*National Glycohaemoglobin Standarization Program*), dan DCCT (*Diabetes Control And Complication Trial Assay*) (PERKENI, 2021).

Pada hasil dari pemeriksaan laboratorium yang tidak sesuai dengan standar dalam diagnosis DM, atau tidak masuk dalam kondisi normal, maka dapat dikelompokkan menjadi prediabetes.

Tabel II. 1 Kadar Tes laboratorium (PERKENI, 2021)

	HbA1c (%)	GDP (mg/dl)	Gula darah 2 jam setelah TTGO (mg/dl)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	70 - 99	70 – 139

2.2.5 Penatalaksanaan terapi DM tipe 2

Tujuan dari pengobatan ini yaitu untuk menurunkan resiko terjadinya komplikasi secara jangka pendek ataupun jangka panjang. Terapi yang di berikan ialah terapi farmakologi dan non farmakologi.

1. Terapi non farmakologi

- Edukasi : Tujuan diberikan edukasi ialah sebagai salah satu upaya pencegahan dan pengelolaan DM. Contohnya seperti memberikan edukasi mengenai cara melakukan perawatan luka pada pasien DM yang mengalami kondisi ulkus pada kaki dan selalu menggunakan alas kaki.
- Nutrisi : Makanan yang dianjurkan untuk penerita DM ialah makanan seimbang yang memenuhi kebutuhan gizi dan kalori pada tiap individu. Pasien diabetes perlu mendapatkan edukasi tentang pentingnya memperhatikan asupan makanan dan juga pola makan, khususnya pada individu yang mengidap diabetes yang sedang mengonsumsi OAD yang memiliki aksi untuk meningkatkan sekresi insulin atau pada pasien DM yang menggunakan terapi insulin.

- Latihan fisik : Program latihan fisik ringan dengan teratur selama 30-45 menit dalam sehari dapat dilakukan sekitar 3-5 kali dalam satu minggu atau total 150 menit. Olahraga yang direkomendasikan untuk pasien DM ialah latihan aerobik dengan intensitas sedang seperti, berlari, jalan cepat, berenang, dan bersepeda santai. (Widiasari et al., 2021).

2. Terapi farmakologi

Menurut PERKENI tahun 2019 terapi farmakologi harus diimbangi dengan mengubah gaya hidup yang sehat. Terapi farmakologi yang dapat diberikan berupa insulin (suntikan), OAD oral tunggal maupun kombinasi.

1) OAD insulin (suntikan)

Dapat diberikan insulin kepada pasien DM tipe 2 dengan keadaan glukosa tidak terkontrol. Insulin juga diberikan pada pasien diabetes dengan keadaan HbA1c >9% dan disertai dengan gejala dekomposisi metabolik, gangguan pada fungsi ginjal atau hati, dan pasien diabetes gestasional tidak terkontrol. Insulin memiliki efek samping berupa hipoglikemia, dan respon imunologi terhadap penggunaan insulin yang dapat menyebabkan alergi insulin. Kondisi yang terjadi pada pasien DM tipe 2 adalah gangguan pada pelepasan insulin prandial atau setelah makan dan basal atau puasa, maka tujuan diberikan terapi insulin yaitu untuk mengontrol kadar *post* prandial dan basal (Zakia, 2023).

2) Obat antidiabetes oral

Terdapat 5 golongan obat antidiabetes per oral berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu :

1. Pemacu atau meningkatkan sekresi insulin

a. Golongan Sulfonilurea

Glibenklamid merupakan OAD golongan sulfonilurea generasi ke dua. Glibenklamid dapat menurunkan kadar gula dalam darah dengan cara merangsang pelepasan insulin di sel β pankreas. Mekanisme kerjanya adalah merangsang interaksi dengan ATP sensitive K Channel pada membran, yang kemudian akan membuka saluran kalsium. Hal ini dapat merangsang sekresi insulin karena kalsium berhasil masuk ke dalam sel β

pankreas. Glibenklamid bekerja di sel β pankreas dengan cara menutup saluran K^+ yang mengakibatkan depolarisasi, sehingga insulin dapat dilepaskan dengan melalui proses eksositosis (Irawan H, Ryandha M, Granadha S, 2022). Obat golongan ini dapat memberikan efek samping rendahnya kadar gula dalam darah (hipoglikemia), efek samping lainnya yaitu dapat menyebabkan peningkatan pada berat badan, sehingga penggunaan obat ini tidak diberikan pada pasien usia lanjut, dan pada individu yang memiliki riwayat gangguan ginjal ataupun hati. Contoh obat golongan ini ialah glibenclamid, glimepiride, gliquidone, dan gliclazide (Purwati & Priyohierianto, 2023).

b. Glinid

Derivat asam benzoat (Repaglinid) dan derivat fenilamin (neteglinid) merupakan jenis obat antidiabetes golongan glinid. Golongan obat ini bekerja dengan cara yang hampir sama seperti golongan sulfonilurea, hanya target reseptor yang menjadi perbedaan antara kedua golongan obat ini. Obat golongan ini dapat mengatasi peningkatan gula darah post prandial (GD2PP). Efek samping dari obat ini yaitu hipoglikemi (Alpian et al., 2022).

2. Golongan *Dipeptidyl Peptidase-4* inhibitor (DPP-4 inhibitor)

Terdapat 2 jenis peptida yang digolongkan sebagai *intestine secretion* insulin (inkreatin) yang akan mempengaruhi proses pengelolaan glukosa, yaitu *good laboratory practice* (GLP1) peptida yang serupa dengan glukagon 1 dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). GLP1 memegang peran utama dalam proses metabolisme glukosa yaitu dengan cara meningkatkan produksi insulin terutama dalam fase sekresi insulin pertama, karena glukosa yang ada di dalam sel menghambat glukagon. Kedua jenis peptida ini berkontribusi pada penurunan kadar gula darah. Penggunaan penghambat DPP-4 inhibitor umumnya memiliki tingkat tolerabilitas yang tinggi. Efek samping dari golongan obat ini yaitu dapat menyebabkan sakit kepala, dan juga dapat menyebabkan gangguan

pernafasan seperti keadaan hidung tersumbat, atau ISPA, namun efek samping ini jarang terjadi. Efek samping yang perlu diwaspadai dan dipertimbangkan dalam penggunaan obat ini yaitu dapat menyebabkan resiko nyeri pada sendi, pankreatitis, dan bahkan terdapat resiko gagal jantung (Zakia, 2023). Sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin, dan saxagliptin merupakan contoh obat golongan ini (Ulhaq, 2022).

3. Meningkatkan sensitivitas insulin

a. Biguanid

Metformin merupakan contoh obat dari golongan ini. Metformin bekerja dengan cara mengurangi kadar glukosa sehingga dapat menurunkan glukoneogenesis di hati. Fosforilasi protein CREB dapat menyebabkan berkurangnya ekspresi gen untuk glukoneogenesis serta dapat mengurangi asam lemak bebas yang dihasilkan oleh glukoneogenesis substrat. Selain itu, obat ini juga dapat meningkatkan uptake glukosa oleh insulin di jaringan perifer. Obat ini diabsorpsi oleh tubuh di saluran pencernaan, dan sebaiknya tidak dikonsumsi bersamaan dengan makan karena dapat menyebabkan absorpsi metformin menjadi tidak optimal. Efek samping dari metformin yang sering dirasakan oleh penggunaannya sebagai monoterapi yaitu dapat menyebabkan masalah pada saluran cerna. Contohnya seperti diare, muntah, mual, dan rasa nyeri abdomen. (Gumantara & Oktarlina, 2019).

b. Tiazolidindion (TZD)

Pioglitazone merupakan obat golongan tiazolidindion yang akan berikatan dengan suatu reseptor di otot, hati, dan jaringan lemak yang disebut *Peroxisome Proliferator Active Receptor-Gamma* (PPAR γ). Sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan memperbaiki perpindahan gula ke dalam sel. Hal ini dapat mengatasi masalah yang terjadi pada resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia. Mekanisme kerja dari obat ini yaitu dengan menurunkan kadar glukosa dan insulin dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dari otot, hati, dan

jaringan lemak. Sehingga dapat meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam otot dan jaringan lemak. Selain itu, penurunan kadar trigliserida dan asam lemak serta mengurangi produksi glukosa di hati (menurunkan kecepatan glukoneogenesis) dapat dicapai dengan penggunaan pioglitazone (Malihah & Emelia, 2020). Kondisi seperti berat badan meningkat, gangguan saluran cerna, edema, serta anemia merupakan efek samping dari penggunaan obat golongan tiazolidindion (Alpian et al., 2022).

4. Penghambat alfa glukosidase

Mekanisme kerja dari obat golongan ini yaitu dengan cara menghambat aktivitas suatu enzim yang berada pada saluran cerna yaitu α glukosidase, hal ini menyebabkan penekanan penyerapan glukosa dalam usus kecil. Contoh obat golongan penghambat alfa glukosidase adalah acarbose. Obat ini di kontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati yang parah atau *irritable bowel syndrome* (IBS). Kemungkinan efek sampingnya termasuk perut kembung, yang sering kali menghasilkan keluarnya gas atau flatulensi. Untuk mengurangi terjadinya efek samping, maka pada dosis awal biasanya diberikan dalam jumlah yang kecil (Pulungan, 2019).

5. Menghambat reabsorpsi glukosa SGLT 2 inhibitor

Protein sodium-glukosa transporter (SGLT) adalah suatu protein pengangkut glukosa aktif yang memiliki 2 isofor, utama. SGLT yang ada di hepar, jantung, usus kecil, ginjal, dan paru-paru adalah SGLT1, dan yang mendominasi di ginjal adalah SGLT2. Walaupun paling sering di temukan di ginjal, SGLT2 juga di temukan pada sel α pankreas dan otak kecil. SGLT 2 di pankreas bekerja dengan menghambat sekresi glukagon. Pada ginjal SGLT2 ditemukan di tubulus proksimal, bertanggung jawab hingga 80-90% reabsorpsi glukosa dalam keadaan fisiologis. Energi yang digunakan untuk reabsorpsi gula berasal dari pompa ATPase / K^+ / Na^+ / yang terletak pada membran basolateral tubulus proksimal. Sehingga reabsorpsi

glukosapun bersamaan dengan reabsorpsi natrium. Contoh obat golongan ini adalah dapagliflozin dan empagliflozin yang beraksi dengan memblokir perpindahan SGLT2 di tubulus proksimal ginjal. Mekanisme utama obat golongan ini yaitu meningkatkan sekresi glukosa pada urin (Marcella & Laksono, 2023).

3. Daftar obat antihiperqlikemik oral

Tabel II. 2 Daftar Obat Antihiperqlikemik Oral (PERKENI, 2021)

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/T ab	Dosis Harian (Mg)	Lama Kerja (Jam)	Frek /Har i
Sulfoilurea	Glibenclamide	Condiabet	5	2,5	12-24	1-2
		Glidanil	5			
		Renabetic	5			
		Harmida	2,5 – 5			
		Daonil	5			
		Gluconic	5			
		Padonil	5			
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1
	Gliclazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1
		Diamicron	80	40-320	10-20	1-2
		Glucored				
		Linodiab				
		Pedab				
		Glikamel				
		Glukolos				
Meltika						
Glicab						
Gliquidone (30)	Glunerom	30	15-120	6-8	1-3	

		Actaryl	1-2-3-4							
		Amaryl	1-2-3-4							
		Diaglime	1-2-3-4							
		Gluvas	1-2-3-4							
		Metrix	1-2-3-4							
	Glimepirid e	Orimaryl	2-3	1-8	24	1				
		Simryl	2-3							
		Versibet	1-2-3							
		Amadiab	1-2-3-4							
		Anpiride	1-2-3-4							
		Glimetic	2							
		Mapryl	1-2							
		Paride	1-2							
		Relide	2-4							
		Velacom2/Velacom 3	2-3							
Glinid		Repaglinid e	Dexanorm				0,5-1,2	1-16	4	2-4
		Nateglinid e	Starlix				60-120	180-360	4	3
Thiazolidined ione		Pioglitazon e	Actos				15-30	15-45	24	1
			Gliabetes				30			

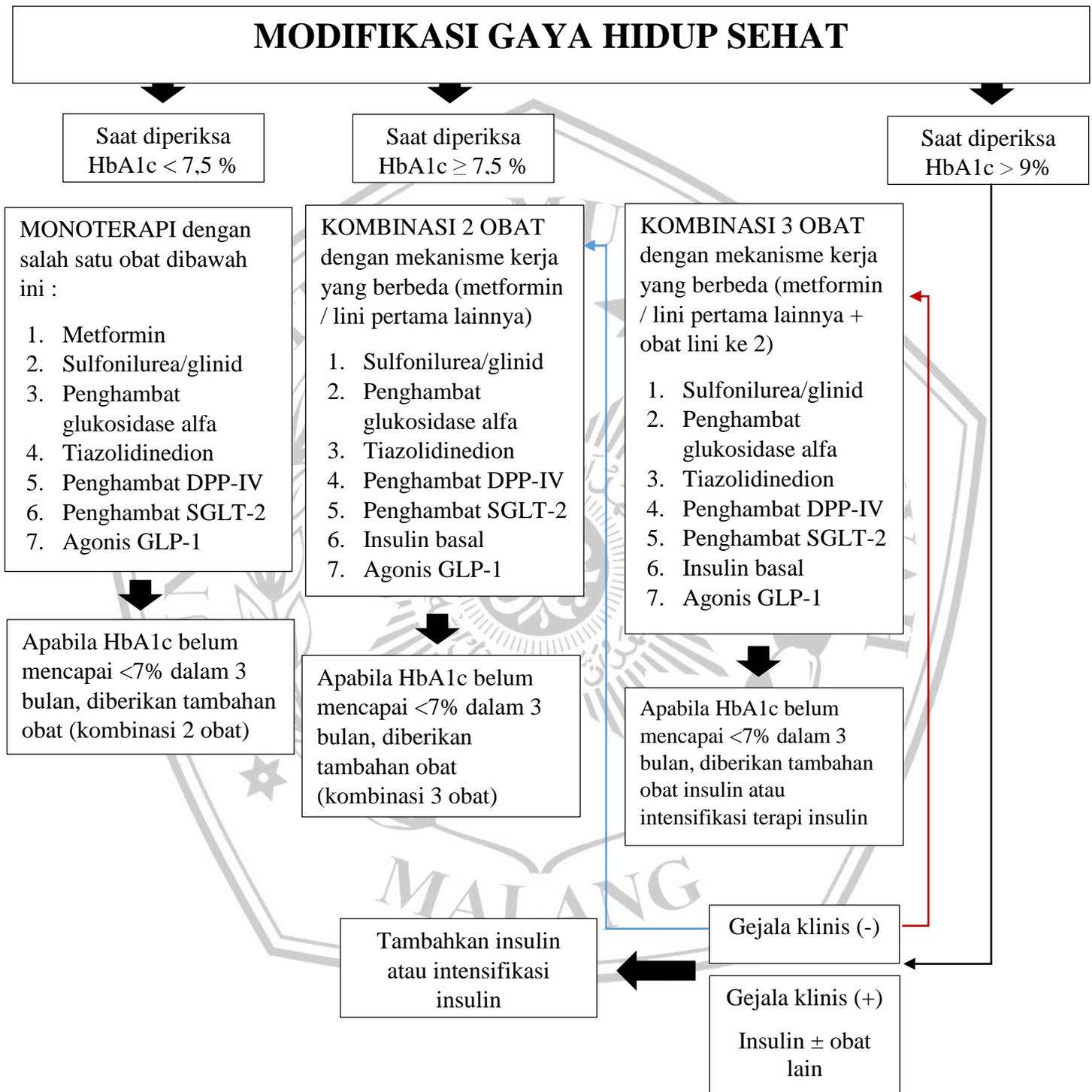
		Pravetic	15-30			
		Deculin	15-30			
		Pionix	15-30			
Penghambat Alfa- Glukosidase	Acarbose	Acrios		100-300		3
		Glubose	50-			
		Eclid	100			
		Glucobay				
Biguanid	Metformin	Adecco	500	500- 3000	6-8	1-3
		Efomet	500- 850			
		Formell	500- 850			
		Gludepatic	500			
		Gradiab	500- 850			
		Metphar	500			
		Zendiab	500			
		Diafac	500			
		Forbetes	500- 850			
		Glucophage	500- 850- 1000			
		Glucotika	500- 850			
		Glufor	500- 850			
		Glnor	500- 850			

		Heskopaq	500-850			
		Nevox	500			
		Glumin	500			
Penghambat DPP-4	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1
	Saxagliptin	Onlyza	5	5		
	Linagliptin	Trajenta				
Penghambat SGLT-2	Dapaglifozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1
	Empagliflozin	Jardiance	10-25	10-25		
Obat Kombinasi Tetap	Glibenclamide + Metformin	Glucovance	1,2/250	Mengatur Dosis Maksimum Masing-Masing Komponen	12-24	1-2
			2,5/500			
			5/500			
	1/250					
	Glimepirid + Metformin	Amaryl M	2/500			
			1/250			
	Metformin	Velacom Plus	1/250			
			2/500			
Pioglitazon + Metformin	Actosmet	15/850				
		0				
		15/500				
		Pionix-M	15/500	18-24		
			0			
			15/850			
			0			

	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/50 0			2
			50/85 0			
			50/10 00			
	Valdagliptin + Metformin	Galvusmet	50/50 0	12-24		
			50/85 0			
			50/10 00			
	Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR	5/500			1
	Linagliptin + Metformin	Trajento Duo	2,5/50 0			2
			2,5/85 0			
			2,5/10 00			
	Dapaglifozin – Metformin Hcl XR	Xigduo XR	2,5/10 00			1-2
			5/500			
			5/100 0			
			10/50 0			

4. Algoritma terapi diabetes melitus tipe 2

Sasaran kendali glukosa darah : HbA1c < 7% (individualisis)



Gambar 2. 4 Algoritma Terapi DMT2 (PERKENI, 2021)

Penjelasan terkait dengan algoritma terapi farmakologi DM tipe 2 yaitu dilihat dari hasil pemeriksaan HbA1c < 7,5% , pengobatan dapat dimulai dengan mengubah gaya hidup sehat dan pemberian monoterapi obat antidiabetes oral, lalu dilihat perkembangannya 3 bulan kemudian, jika belum dapat mencapai target HbA1c dibawah 7%, maka dapat dimulai dengan pemberian kombinasi 2 jenis OAD yaitu metformin dan dikombinasikan bersama obat antidiabetes golongan lain dengan cara kerja obat yang berbeda. Apabila pasien memiliki intoleransi terhadap penggunaan metformin, pasien dapat diberikan OAD golongan lainnya menjadi pilihan pertama dan dikombinasikan bersama OAD golongan lainnya yang bekerja dengan mekanisme yang berbeda. Pemberian kombinasi antara 3 OAD dapat dilakukan jika setelah diberikan 2 kombinasi OAD selama tiga bulan namun belum mencapai target HbA1c di bawah 7%. Apabila didapatkan hasil pemeriksaan HbA1c melebihi 9% dan tidak disertai dengan dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan secara drastis, maka dapat diresepkan kombinasi 2 atau 3 OAD yang bekerja dengan cara yang berbeda. Apabila didapatkan hasil pemeriksaan HbA1c melebihi 9% dan disertai dengan gejala seperti dekompensasi metabolik, maka pasien dapat diberikan pengobatan kombinasi antara OAD dan insulin. Pasien DM yang telah diberikan kombinasi 3 obat antidiabetes bersamaan dengan atau tanpa insulin, namun selama minimal 3 bulan pengobatan tidak mencapai target HbA1c dibawah 7% , maka perlu dilanjutkan dengan menambahkan pemberian terapi intensifikasi insulin (Soelistijo, 2021). Menurut PERKENI, 2021 daftar OAD dalam algoritme untuk terapi farmakologi tidak menunjukkan urutan pilihan karena pada pemilihan obat memerlukan pendekatan yang hanya berpusat pada pasien.

2.3 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah bidang yang menganalisis biaya dan hasil yang berkaitan dengan penggunaan obat-obatan dalam perawatan medis. Biaya obat-obatan dalam sistem layanan kesehatan dapat dijelaskan dalam analisis farmakoekonomi ini. Tujuannya adalah untuk menjamin dan memberikan bahan-bahan perawatan kesehatan yang paling ekonomis dan efisien. Tekanan yang ada terhadap biaya suatu pengobatan di Indonesia sendiri terus mengalami peningkatan, khususnya biaya pengobatan di bagian pemerintah dan swasta, akibat dari peningkatan biaya pelayanan kesehatan khususnya untuk obat-obatan yang masih ditanggung oleh pemerintah. Hal ini menyebabkan para asuransi kesehatan melakukan evaluasi farmakoekonomi secara rutin guna untuk memastikan *outcome* dan manfaat berhubungan secara langsung dengan biaya pengobatan yang dikeluarkan jaminan kesehatan negara (JKN) (Karina et al., 2022).

Pemilihan obat yang efektif dan tepat dapat menentukan keberhasilan suatu pengobatan serta mencegah keadaan yang merugikan, seperti peningkatan biaya dalam suatu pengobatan. Dengan menerapkan ilmu ini dapat mengatasi permasalahan biaya dalam suatu pengobatan. Farmakoekonomi berfokus pada prinsip untuk mengukur dan membandingkan antara biaya dan *outcome* dari suatu pengobatan. Hal ini dilakukan guna untuk meringankan biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh pemerintah, rumah sakit, ataupun pasien. Analisis ini juga biasa dikenal sebagai analisis efektifitas biaya (Jagad et al., 2023).

2.3.1 Biaya Perawatan

Secara umum, terdapat empat jenis biaya yang dikeluarkan saat mendapatkan pelayanan kesehatan, antara lain (Febriantama et al., 2019) :

1. Biaya medik langsung (*direct cost*)

Biaya medik merupakan total seluruh biaya yang dikeluarkan oleh pasien dalam menjalani terapi pengobatan DM tipe 2. Yang termasuk dalam biaya medik langsung ialah biaya administrasi, biaya jasa dokter, biaya jasa perawat, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya obat antidiabetes.

2. Biaya tidak langsung (*indirect cost*)

Biaya transportasi dan biaya pendamping (anggota keluarga yang berpergian bersama pasien) merupakan contoh biaya tidak langsung yang terkait dengan menurun atau hilangnya produktivitas yang disebabkan oleh penyakit yang diderita pasien.

3. Biaya nirwujud (*intangible cost*)

Biaya nirwujud merupakan biaya-biaya yang sulit diukur dalam satuan moneter, seperti kualitas hidup, rasa cemas yang dirasakan pasien dan keluarga pasien.

4. Biaya terhindarkan (*averted cost/avoided cost*)

Biaya terhindarkan adalah potensi pengeluaran biaya yang dapat terhindarkan akibat suatu intervensi kesehatan. Dalam perhitungan biaya umumnya dilakukan perhitungan biaya langsung dan biaya tidak langsung saja.

Tabel II. 3 Klasifikasi biaya dalam farmakoekonomi (Khoiriyah & Lestari, 2018)

Biaya langsung (<i>Cost of treatment</i>)		Biaya tidak langsung
Medis	Non medis	
<ul style="list-style-type: none"> - Biaya obat - Biaya jasa tenaga kesehatan - Biaya uji laboratprium - Biaya pemeriksaan penunjang 	<ul style="list-style-type: none"> - Biaya administrasi - Biaya ambulans - Biaya pelayanan informal 	<ul style="list-style-type: none"> - Biaya konsumsi - Biaya pendamping - Biaya hilangnya produktivitas (pekerjaan)
Biaya akibat sakit (<i>Cost of illness</i>) = biaya langsung + biaya tidak langsung		

2.3.2 Metode Analisis farmakoekonomi

Berdasarkan Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi tahun 2013 terdapat empat metode analisis farmakoekonomi yang mempertimbangkan

efektivitas suatu obat, keamanan, kualitas, serta segi ekonomi. Karena segi ekonomi menjadi prinsip dasar yang utama di dalam kajian ini, hasil analisis diharapkan dapat membantu menentukan serta mempertimbangkan penggunaan obat yang paling efisien (Kemenkes, 2013).

Tabel II. 4 Metode Analisis Farmakoekonomi (Khoiriyah & Lestari, 2018)

Metode analisis	Karakteristik analisis
Analisis Minimalisasi Biaya (AMB)	Efek dua intervensi sama (setara), valuasi/biaya dalam rupiah
Analisis Efektifitas Biaya (AEB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan diukur dalam indikator kesehatan, valuasi/biaya dalam rupiah
Analisis Utilitas Biaya (AUB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dalam <i>quality-adjusted life years</i> (QALY), valuasi/ biaya dalam rupiah
Analisis Manfaat Biaya (AMB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dinyatakan dalam rupiah

2.3.3 Analisis minimalisasi biaya (AMB)

Analisis minimalisasi biaya atau biasa disebut *Cost Minimalization Analysis* (CMA), merupakan kajian farmakoekonomi yang paling sederhana dengan membandingkan antara 2 atau lebih pilihan obat yang memberikan *outcome* yang setara (Bimantara et al., 2021). Menurut Jurana, 2018 metode ini merupakan salah satu metode analisis yang diterapkan untuk membandingkan biaya antara 2 atau lebih intervensi yang bertujuan untuk bisa memilih alternatif suatu terapi dengan *cost* atau biaya yang paling rendah dengan memberikan *outcome* atau hasil yang

sama (Agustina et al., 2023). Karna hasil pengobatan dari intervensi yang sama, maka yang perlu di bandingkan hanya biaya.

2.3.4 Analisis Utilitas Biaya (AUB)

Analisis farmakoekonomi dapat dikatakan bermanfaat apabila dapat meningkatkan kualitas hidup pasien setelah pemberian terapi. Untuk melihat kualitas hidup pasien setelah pemberian terapi maka, dapat dilakukan dengan menggunakan analisis utilitas biaya. Analisis ini mempertimbangkan manfaat suatu pengobatan yang telah di berikan dengan melihat kualitas hidup pasien lalu dibandingkan dengan biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh pasien. *Quality adjusted life years* (QALYs) dapat dilihat atau diukur berdasarkan angka harapan hidup yang diperoleh pasien, rata-rata di Indonesia harapan hidup seseorang yaitu 71,2 tahun (Saadah et al., 2022).

Menurut Drummond, indikasi dilakukan CUA adalah jika kualitas hidup merupakan hasil evaluasi setelah intervensi dan jika hal tersebut merupakan suatu kriteria yang paling penting. Sehingga metode ini bisa digunakan guna menganalisis biaya dari suatu terapi dengan melihat hasil berupa kualitas hidup pasien (Hanifah et al., 2023).

2.3.5 Analisis Manfaat Biaya (AMB)

Sebuah analisis farmakoekonomi yang dikenal sebagai Analisis Manfaat Biaya (AMB) atau Cost Benefit Analysis (CBA) membandingkan antara biaya pengobatan pasien dan manfaat yang didapatkan dari terapi farmakologi yang diberikan. Pemanfaatan sumber daya secara efektif dapat dilakukan dengan menggunakan analisis ini. Kelebihan analisis ini yaitu dapat membandingkan antara dua atau lebih produk atau jasa farmasi yang tidak berkaitan dan memiliki hasil atau outcome berbeda. Contoh analisis ini yaitu seperti penelitian yang telah dilakukan Nuryadi dkk (2014), dimana penelitian tersebut melakukan analisis manfaat biaya antara pembelian alat laser dioda photocoagulator dengan alat CT-scan di sebuah rumah sakit di jember dengan menjadikan outcome atau pendapatan rumah sakit

yang bisa didapat dari penggunaan alkes sebagai nilai manfaat (Khoiriyah & Lestari, 2018).

2.3.6 Analisis Efektifitas Biaya (AEB)

Analisis ini biasa dikenal dengan Cost Effectiveness Analysis (CEA), merupakan salah satu metode analisis farmakoekonomi untuk melihat terapi farmakologi yang terbaik atau paling efektif dari beberapa pilihan obat tersebut yang memiliki tujuan aksi yang sama. AEB dilakukan dengan menggunakan parameter ACER dan ICER. Biaya yang dikeluarkan oleh pasien selama terapi harus efektif dan optimal. Pemberian obat yang paling cost effective dapat ditunjukkan dengan hasil perhitungan nilai ACER yang terendah (Sari et al., 2023).

2.4 *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

Suatu analisis yang dapat digunakan untuk menilai dan memilih suatu program kesehatan atau terapi terbaik dari beberapa pilihan pengobatan dengan tujuan yang sama adalah *cost effectiveness analysis*. Biaya dan efektivitas akan dikonversi oleh CEA dalam bentuk ratio. CEA dapat membandingkan alternatif suatu terapi dengan efikasi dan keamanan yang berbeda. Sehingga analisis ini dapat digunakan untuk membandingkan antara dua atau lebih alternatif suatu pengobatan (Khoiriyah & Lestari, 2018). Untuk menghitung *Cost effectiveness analysis (CEA)* diperlukan data terkait biaya dan hasil pemeriksaan laboratorium. Biaya yang dimaksud adalah biaya yang dikeluarkan pasien selama melakukan perawatan kesehatan, mulai dari biaya administrasi, biaya pemeriksaan dokter, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya rekam medik, serta rincian biaya dari obat yang diterima. Sedangkan hasil pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah GDP (Tetuko & Nugraheni, 2021). Analisis efektivitas biaya dapat ditentukan berdasarkan perhitungan *Average Cost-Effective Ratio (ACER)*, dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)*.

1. *Average Cost-Effective Ratio (ACER)*

ACER merupakan suatu parameter yang dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis efektifitas biaya suatu pengobatan dan juga biaya yang perlu dikeluarkan oleh pasien selama terapi. Dihitung dengan cara membagi jumlah biaya

terapi yang dikeluarkan pasien dengan efektivitas (lama terapi dan tingkat kesembuhan). Suatu terapi dengan efektivitas yang sama namun dengan harga yang lebih rendah atau hasil perhitungan nilai ACER paling kecil dapat dianggap sebagai *cost effective*. Demikian pula, suatu terapi dapat dikatakan *cost effective* jika biaya terapi yang dikeluarkan serendah mungkin dengan durasi pengobatan sesingkat mungkin (N. Handayani & Ikaditya, 2020).

Karena biaya yang dikeluarkan pasien untuk setiap pengobatan tetap sama, maka biaya administrasi, biaya pemeriksaan dokter, dan biaya laboratorium tidak perlu dikalikan dengan jumlah kunjungan pasien. Sebaliknya, ACER dihitung sebagai rata-rata biaya pengobatan langsung dibagi dengan efektivitas terapi (Ulhaq, 2022). Parameter *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) digunakan untuk membandingkan total dari rata-rata biaya pengobatan dari beberapa pola penggunaan obat antidiabetes dengan melihat efektivitas terapi farmakologi yang mencapai target yang diharapkan, pada penelitian ini yaitu dengan melihat kadar gula darah pasien (Heroweti & Rokhmawati, 2023).

$$ACER = \frac{Cost}{Effektifitas}$$

2. *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER)

Sedangkan penilaian terhadap nilai *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) melibatkan persamaan yang membandingkan biaya dari dua pilihan alternatif dengan perbedaan efektivitas antara pilihan alternatif dan dihitung menggunakan persamaan (Fienda & Wulandari, 2022). ICER membandingkan besarnya biaya yang dikeluarkan saat menggunakan terapi antidiabetes dengan nilai terapi. Jika didapatkan hasil ICER negatif atau hampir mendekati negatif maka terapi farmakologi yang diberikan dapat dikatakan lebih paling efektif dan lebih rendah biaya (Heroweti & Rokhmawati, 2023).

$$ICER = \frac{Cost\ obat\ A - Cost\ obat\ B}{Effektifitas\ obat\ A - Effektifitas\ obat\ B}$$

Contoh kasus :

Hasil penelitian yang telah dilakukan (Faza et al., 2022) menunjukkan :

- Efektivitas monoterapi OAD gliklazid = 100%
- Efektivitas monoterapi OAD acarbose = 66,67%
- Efektivitas monoterapi OAD glimepiride = 33,33%

Biaya obat DM, obat non DM, biaya konsultasi, dan retribusi rawat jalan merupakan biaya yang diukur :

- Biaya rerata monoterapi OAD gliklazid = 133.115
- Biaya rerata monoterapi OAD acarbose = 156.930
- Biaya rerata monoterapi OAD glimepiride = 175.897,17

Perhitungan ACER setiap pengobatan dihitung dengan menggunakan rumus :

$$ACER = \frac{Cost}{Efektifitas}$$

- ACER monoterapi OAD gliklazid = 1.331.15
- ACER monoterapi OAD acarbose = 2.353,95
- ACER monoterapi OAD glimepiride = 5.276,915

Hasil perhitungan ACER yaitu Rp. 1.331.15 yang menunjukkan bahwa gliklazid merupakan monoterapi untuk pengobatan diabetes tipe 2 yang paling *cost-effective*, dimana terapi ini memiliki efektivitas yang tinggi dengan biaya yang rendah. Selanjutnya untuk memudahkan dalam mempertimbangkan keputusan guna memilih alternatif terapi dari suatu intervensi maka perlu dilakukan suatu analisis dengan menggunakan *cost-effectiveness grid*.

Tabel II. 5 Cost-Effectiveness Grid (Contoh Kasus)

Efektivitas - Biaya	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas Lebih Rendah	A (perlu perhitungan ICER)	B	C (Di Dominasi) (acarbose, glimepiride)
Efektivitas Sama	D	E	F
Efektivitas Lebih Tinggi	G (Dominan) (gliklazid)	H	I (perlu perhitungan ICER)

Keterangan :

Perbandingan yang digunakan adalah gliklazid

1. Acarbose
2. Glimepiride

Cost-effectiveness grid menunjukkan bahwa gliklazid merupakan pilihan utama pada terapi antidiabetes oral monoterapi. Sedangkan alternatif (acarbose, dan glimepiride) menduduki kolom C (didominasi) yang artinya 2 obat tersebut memiliki biaya yang lebih tinggi dengan efektivitas yang lebih rendah, sehingga intervensi yang mengisi kolom C tidak dapat dijadikan pertimbangan alternatif pengobatan utama. Selanjutnya untuk membandingkan perbedaan biaya antara 2 pilihan pengobatan yang berbeda dengan efektivitas yang sama, maka perlu dilakukan perhitungan ICER.

Tabel II. 6 Perhitungan ICER (Contoh Kasus)

Nama Obat	Total Biaya	Efektivitas	ΔC	ΔE	ICER
Gliklazid	133.115	100	-42.782,17	66.67	-641,70
Glimepirid	175.897,17	33,33			
Gliklazid	133.115	100	-23.815	33,33	-714,52
Acarbose	156.930	66,67			

Hasil perhitungan ICER menunjukkan bahwa pengobatan antidiabetes oral yang paling *cost-effective* adalah gliklazid (*dominant option*) dengan nilai ICER -Rp. 641,70 dan -Rp. 714,52 terhadap alternatifnya (*dominated option*) yaitu acarbose dan glimepiride. Perhitungan ICER menunjukkan hasil yang negatif (-) yang artinya suatu terapi (*dominant option*) lebih rendah biaya dan efektif daripada alternatifnya (*dominated option*). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penghematan biaya bagi pengguna glimepiride dan acarbose yang beralih ke gliclazide sebagai pilihan pengobatan untuk mencapai efektivitas yang sebanding adalah sebesar Rp. 641,70 dan Rp. 714,52. Oleh karena itu, gliklazid merupakan obat antidiabetes oral yang paling *cost-effective* untuk monoterapi (Faza et al., 2022).

