

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) dideskripsikan sebagai penyakit kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), disertai kelainan metabolisme karbohidrat sebagai akibat efek dari sekresi insulin atau fungsi insulin atau keduanya yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah (2). Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus (DM), meskipun juga mungkin terdapatkan pada beberapa keadaan lainnya. Efek dari *Diabetes Mellitus* meliputi kerusakan jangka panjang dan disfungsi terhadap beberapa organ tubuh seperti ginjal, mata, sistem saraf dan pembuluh darah. *Diabetes Mellitus* memberikan beberapa gejala seperti rasa haus yang berlebih, poliuria, penglihatan yang kabur dan penurunan berat badan (5).

2.1.1 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Patofisiologi *Diabetes Mellitus* dapat diawali dari penurunan jumlah insulin yang menyebabkan glukosa sel menurun atau tidak ada sama sekali, sehingga energi di dalam sel untuk metabolisme seluler berkurang, kondisi tersebut direspon tubuh dengan meningkatkan kadar glukosa darah. Respon tersebut antara lain sensasi lapar, mekanisme lipolisis dan glukoneogenesis. Jika respon tersebut terjadi berkepanjangan maka tubuh mengalami penurunan protein jaringan dan

menghasilkan benda keton. Kondisi ini dapat mengakibatkan ketosis dan ketoasidosis (12).

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus Menurut PERKENI (2015) Klasifikasi jenis diabetes melitus berdasarkan dimulainya penyakit dibagi menjadi 2 tipe yaitu:

1. Insulin-Dependent Diabetes Melitus (IDDM)

Disebut juga diabetes melitus tipe 1, yang terjadi akibat hiposekresi insulin yang berkaitan dengan rusaknya sel beta secara autoimun pada pankreas.

2 Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

Disebut juga diabetes mellitus tipe 2, secara etiologi terdapat kelompok pasien nonobese dan obese. Pada obesitas tipe defisiensi insulin adalah karena defek sekresi, atau resistensireseptor insulin serta hiperinsulinemia.

Pada diabetes melitus tipe 2 ini ada dua kelompok pasien :

- a. Non obese, insulin umumnya rendah, patologi karena kerusakan degeneratif pankreas.
- b. Obese, di mana diabetes melitus merupakan sebab sekunder ekstra pankreatik menyebabkan tidak sensitifnya terhadap insulin endogen (insulin dari tubuh itu sendiri).

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi DM (5).

Tipe 1	Destruksi sel beta, pada umumnya menjurus defisiensi absolut - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resisten insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin

Tipe	- Defek genetik fungsi sel beta - Defek genetik kerja insulin
lainnya	- Penyakit eksokrin pankreas - Endokrinopati - Obat atau zat kimia - Infeksi - Sindrom genetik lain yang berhubungan dengan DM

2.3 Epidemiologi Diabetes Mellitus 2

World Health Organization (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes melitus yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes melitus sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035 (5).

2.4 Faktor Risiko Diabetes Mellitus

Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus yang sebagian besar diabetes melitus tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) bahwa diabetes 10 melitus berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan diabetes melitus (*first degree relative*), umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita diabetes melitus gestasional dan riwayat lahir dengan berat badan rendah ($< 2,5$ kg). Faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas berdasarkan IMT ≥ 25 kg/m² atau lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan ≥ 90 cm pada laki-laki, kurangnya aktifitas fisik, hipertensi, dislipidemia dan diet tidak sehat (13).

Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes adalah penderita *polycystic ovarysindrome* (PCOS), penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya, memiliki riwayat. Penyakit kardiovaskuler seperti stroke, PJK, atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD), konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein (13).

2.5 Terapi Pasien Diabetes

2.5.1 Non Farmakologi

Selain terapi farmakologi pasien diabetes mellitus juga memerlukan penanganan nonfarmakologis, berikut diantaranya terapi nonfarmakologis untuk pasien diabetes mellitus :

1. Edukasi

Dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan diabetes melitus (5).

2. Diet

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing- masing ndividu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10- 15%. Untuk menentukan

status gizi, dihitung dengan BMI (*Body Mass Indeks*). Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan (13).

3. Olahraga

Dianjurkan latihan secara teratur (3-4 kali seminggu) selama kurang lebih 30 menit, yang sifatnya sesuai dengan *Continous, Rhythmical, Interval, Progresive, Endurance* (CRIPE). Training sesuai dengan kemampuan pasien. Sebagai contoh adalah olah raga ringan jalan kaki biasa selama 30 menit. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas malasan (13).

4. Pendidikan Kesehatan

Pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengelolaan. Pendidikan kesehatan pencegahan primer harus diberikan kepada kelompok masyarakat risiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien diabetes melitus. Sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap diabetes melitus dengan penyulit menahun (13).

2.5.2 Terapi farmakologi

1. Obat Anti Diabetes Oral

Penatalaksanaan pasien diabetes melitus dilakukan dengan menormalkan kadar gula darah dan mencegah komplikasi. Lebih khusus lagi dengan menghilangkan gejala, optimalisasi parameter metabolik, dan mengontrol berat badan. Bagi pasien diabetes melitus tipe 1 penggunaan insulin adalah terapi utama. Indikasi antidiabetik oral terutama ditujukan untuk penanganan pasien diabetes

melitus tipe 2 ringan sampai sedang yang gagal dikendalikan dengan pengaturan asupan energi dan karbohidrat serta olah raga. Obat golongan ini ditambahkan bila setelah 4-8 minggu upaya diet dan olah raga dilakukan, kadar gula darah tetap di atas 200 mg% dan HbA1c di atas 8%. Jadi obat ini bukan menggantikan upaya diet, melainkan membantunya. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi. Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit diabetes melitus serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (13).

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan :

A. Pemacu sekresi insulin

1. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonil urea pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal) (5).

2. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah

pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (5).

B. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

1. Metformin

Metformin mempunyai efek utama yaitu mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2 dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30- 60 ml/menit/1,73). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti : GFR<30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro vaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung. Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti hal nya gejala dispepsia (5).

2. Tiazolidindion (TZD)

Tiazolidindion merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/ retensi cairan. Hati-hati pada gangguan

faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone (5).

C. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan

Obat Penghambat alfa glukosidase ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan : $GFR \leq 30\text{ml/min/1,73}$, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya obat ini diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose (5).

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

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1. (Glucose Like Peptide-1) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah. Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin dan linagliptin (5).

E. Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co- transporter 2)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini adalah Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin. Profil obat anti hiperglikemia oral yang tersedia di Indonesia dapat dilihat pada (Tabel 2.2) (5).

Tabel 2.2 Profil obat antihiperglikemia oral yang tersedia di Indonesia (5).

Golongan obat	Cara Kerja Utama	Efek samping
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek
Tiazolidion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah
Penghambat SLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih

1. Obat Antihiperglikemia

Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1. a. Insulin merupakan salah satu hormon dalam tubuh manusia yang dihasilkan oleh sel Beta pulau langerhans yang berada dalam kelenjar pankreas. Insulin disebut juga protein yang berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa dalam tubuh (14). Insulin diperlukan pada keadaan $HbA1c > 9\%$ dengan kondisi dekompensasi metabolik, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperglikemia, gagal dengan kombinasi obat hiperglikemik oral (OHO) dosis optimal, stres berat misalnya (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi (14).

2.6 Farmakoekonomi

2.6.1 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi obat pada sistem pelayanan kesehatan dan masyarakat. Lebih spesifik, studi Farmakoekonomi adalah proses identifikasi, pengukuran, dan membandingkan biaya, resiko, dan manfaat dari program, pelayanan, atau terapi dan menemukan alternatif yang memberikan keluaran kesehatan terbaik untuk sumber daya yang digunakan. Farmakoekonomi mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan biaya (sumber daya yang digunakan) dengan konsekuensi (klinik, ekonomik, humanistik) dari produk dan pelayanan farmasi. Informasi ini dapat membantu dalam mengambil keputusan klinik dalam memilih terapi yang *cost-minimization*. Biaya didefinisikan sebagai nilai dari sumber daya yang digunakan dalam suatu program atau terapi obat. Konsekuensi didefinisikan sebagai efek, *output* atau *outcome* dari suatu program terapi obat (15).

2.6.2 Tujuan Farmakoekonomi

Setiap institusi pelayanan kesehatan, bahkan semua negara di seluruh dunia, memiliki keterbatasan sumber daya dan dana yang dibutuhkan terus meningkat, sumber daya manusia (terutama tenaga ahli), waktu, fasilitas dan peralatan dalam menjalankan sistem pelayanan kesehatan. Keterbatasan ini memaksa dilakukannya pemilihan prioritas terhadap teknologi kesehatan, terutama obat yang digunakan dan mengalokasikan sumber daya yang tersedia seefisien mungkin, sesuai skala prioritas yang dibuat secara obyektif. Untuk pemilihan obat, faktor efikasi merupakan salah satu pertimbangan yang penting.

Kajian farmakoekonomi yang mempertimbangkan faktor klinis (efektivitas) sekaligus faktor ekonomi (biaya) dapat membantu para pengambil kebijakan. Dengan demikian, Ilmu farmakoekonomi dapat membantu pemilihan obat yang rasional, dan yang memberikan tingkat kemanfaatan paling tinggi (10).

2.6.3 Manfaat Farmakoekonomi

Manfaat farmakoekonomi yaitu memberikan pelayanan kesehatan yang maksimal ditengah keterbatasan sumber daya yang ada. Penerapan kajian farmakoekonomi dilakukan untuk memilih dan menjalankan program atau pengobatan yang memiliki efektivitas biaya paling tinggi. Pada fasilitas pelayanan seperti rumah sakit, kajian farmakoekonomi dapat dijadikan acuan dalam menyusun Formularium Rumah Sakit. Formularium berperan penting dalam penggunaan obat secara rasional (10).

2.6.4 Cost Of Illness Analysis (COI)

Cost of illness analysis (COI) merupakan suatu bentuk evaluasi beban ekonomi dari suatu penyakit. Analisis ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengestimasi biaya keseluruhan dari penanganan suatu penyakit. Tujuan mendasar dari studi COI adalah untuk mengevaluasi beban ekonomi yang dibebankan pada masyarakat secara keseluruhan (16), misalnya *outcome* dan biaya yang dikeluarkan masyarakat terhadap penyakit. Jenis analisis ini tidak membandingkan teknologi kesehatan, hanya menghitung total biaya yang dikeluarkan masyarakat. Studi COI yang komprehensif meliputi baik biaya langsung maupun tidak langsung. Biaya langsung mengukur *opportunity cost* dari sumber daya yang digunakan untuk mengatasi penyakit tertentu, sedangkan biaya

tidak langsung mengukur nilai sumber daya yang hilang karena penyakit tertentu (17).

2.6.5 Cost-Effectiveness Analysis (CEA)

CEA merupakan suatu metode farmakoekonomi untuk memilih dan menilai program atau obat yang terbaik pada beberapa pilihan terapi dengan tujuan yang sama, sehingga perlu dilakukan perhitungan ACER dan ICER. Cara tersebut dilakukan untuk mengetahui pengobatan mana yang lebih *cost-effective* dari kedua alternatif pengobatan yang dipilih (18).

ACER merupakan nilai yang menyatakan besaran biaya yang dibutuhkan untuk setiap peningkatan outcome pengobatan. Pengobatan yang memiliki nilai ACER yang terendah merupakan pengobatan yang paling *costeffective* (2). Metode ICER digunakan untuk mengetahui kenaikan pembiayaan terapi dengan dilakukannya penambahan atau penggantian pengobatan yang mungkin akan menaikkan biaya terapi, tetapi dengan kenaikan pembiayaan pada pasien ini akan memberikan dampak efek obat yang lebih baik (18).

2.7 Tinjauan Analisis Biaya

Analisis biaya (*Cost-analysis*) adalah tipe analisis yang sederhana yang mengevaluasi intervensi-intervensi biaya. *Cost-analysis* dilakukan untuk melihat semua biaya dalam pelaksanaan atau pengobatan, dan tidak membandingkan pelaksanaan, pengobatan atau efikasi. Ada tiga syarat yang harus dilakukan sebelum analisis biaya yaitu : struktur organisasi rumah sakit yang baik, sistem akuntansi yang tepat, dan adanya informasi statistik yang cukup. Biaya dibagi menjadi beberapa bagian dapat dilihat pada di bawah ini.

Tabel 2.3 Kategori biaya (15).

Kategori Biaya	Contoh
<i>Direct Medical Costs</i> (Biaya medik langsung)	<ul style="list-style-type: none"> - Rawat inap - Pengobatan - Monitoring - Jasa dokter dan perawat - Test laboratorium
<i>Direct Non-Medical Costs</i> (Biaya non medik langsung)	<ul style="list-style-type: none"> - Tinggal di penginapan - Transportasi menuju rumah sakit - Jasa pelayanan untuk anak-anak pasien
<i>Indirect Costs</i> (Biaya tidak langsung)	<ul style="list-style-type: none"> - Produktivitas yang hilang karena mortalitas dini
<i>Intangible Costs</i> (Biaya tidak teraba)	<ul style="list-style-type: none"> - Nyeri - Lemas - Cemas

2.7.1 Biaya Medik Langsung

Biaya medik langsung adalah biaya yang paling sering diukur, merupakan input yang digunakan secara langsung untuk memberikan terapi. Misalnya biaya obat, pemeriksaan laboratorium jasa dokter dan perawat. Dalam biaya langsung, selain biaya medis diperhitungkan pula biaya non medis seperti biaya ambulan (15).

2.7.2 Biaya non-medik langsung

Biaya non-medik langsung merupakan biaya untuk pasien atau keluarga yang terkait langsung dengan perawatan pasien, tetapi tidak berkaitan langsung dengan terapi. Misalnya biaya transportasi menuju ke rumah sakit, jasa pelayanan untuk anak-anak pasien, makanan, dan penginapan selama pasien berada diluar kota tempat tinggal (15).

2.7.3 Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung yaitu biaya yang disebabkan hilangnya produktivitas karena penyakit atau kematian yang dialami oleh pasien. *Indirect benefit* merupakan biaya yang dihemat karena terhindarnya biaya tidak langsung,

peningkatan penghasilan atau produktivitas yang dicapai karena intervensi atau penggunaan obat. Misalnya pasien tidak dapat bekerja karena mendapatkan terapi (15).

2.7.4 Biaya tidak teraba

Biaya tidak teraba meliputi biaya untuk rasa sakit, nyeri, cemas atau lemah yang disebabkan oleh penyakit atau terapi karena suatu penyakit. *Intangible benefit* adalah keuntungan yang disebabkan karena menurunnya nyeri dan sakit karena suatu obat atau penyakit. Pada kasus ini sulit untuk menilai atau mengukur secara moneter (15).

2.8 Tinjauan Tentang Rumah Sakit

2.8.1 Definisi Rumah Sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan rawat darurat. Rumah sakit umum adalah rumah sakit yang memberikan pelayanan kesehatan pada semua bidang penyakit. Hakikat dasar rumah sakit adalah pemenuhan kebutuhan dan tuntutan pasien yang mengharapkan penyelesaian masalah kesehatannya pada rumah sakit. Pasien memandang bahwa hanya rumah sakit yang mampu memberikan pelayanan medis sebagai upaya penyembuhan dan pemulihan atas rasa sakit yang dideritanya. Pasien mengharapkan pelayanan yang siap, cepat, tanggap, dan nyaman terhadap keluhan penyakit pasien (11).

2.8.2 Jenis – jenis pelayanan rumah sakit

Jenis – jenis pelayanan rumah sakit yang minimal wajib disediakan oleh rumah sakit menurut Permenkes 2018 meliputi :

1. Pelayanan gawat darurat
2. Pelayanan rawat jalan
3. Pelayanan rawat inap
4. Pelayanan bedah
5. Pelayanan persalinan dan perinatologi
6. Pelayanan intensif
7. Pelayanan radiologi
8. Pelayanan laboratorium patologi klinik
9. Pelayanan rehabilitasi medik
10. Pelayanan farmasi
11. Pelayanan gizi
12. Pelayanan transfusi darah
13. Pelayanan keluarga miskin
14. Pelayanan rekam medis
15. Pengelolaan limbah
16. Pelayanan administrasi manajemen
17. Pelayanan ambulans/kereta jenazah
18. Pelayanan pemulasaraan jenazah
19. Pelayanan laundry
20. Pelayanan pemeliharaan sarana rumah sakit
21. Pencegah Pengendalian Infeksi

2.8.3 Rawat Jalan

Rawat Jalan adalah pelayanan yang diberikan kepada pasien yang masuk rumah sakit untuk keperluan observasi, diagnosa, pengobatan, rehabilitasi medis

dan pelayanan kesehatan lainnya tanpa tinggal di ruang inap. Pelayanan rawat jalan mencakup pengobatan medis praktek swasta perorangan, praktek bersama, 9 klinik-klinik, pusat pelayanan medis dan swasta maupun pemerintah termasuk rumah sakit (19).

Instalasi rawat jalan bukanlah suatu unit pelayanan rumah sakit yang dapat bekerja sendiri, melainkan juga mempunyai kaitan dengan sangat erat dengan instalasi lain di rumah sakit agar dapat memberikan pelayanan kepada pasien dengan baik. Instalasi atau bagian lain yang mempunyai kaitan erat dengan rawat jalan, antara lain unit rekam medik, staf medis fungsional, laboratorium, pemeliharaan sarana rumah sakit, radiologi, logistik, farmasi dan keuangan. Agar dapat memberikan pelayanan sebaik-baiknya kepada pasien maka dalam melakukan kegiatan pelayanan, unit atau bagian tersebut harus berkoordinasi dengan baik. Pelayanan rawat jalan adalah pelayanan pertama dan merupakan pintu gerbang rumah sakit, serta merupakan satu-satunya bagian dari pelayanan medik yang memberikan kesan pertama bagi pasien sebagai konsumen (19).

2.8.4 Rawat Inap

Rawat inap adalah pemeliharaan kesehatan rumah sakit dimana penderita tinggal/mondok sedikitnya satu hari berdasarkan rujukan dari pelaksana pelayanan kesehatan atau rumah sakit pelaksana pelayanan kesehatan lain. Rawat inap adalah pelayanan kesehatan perorangan yang meliputi pelayanan kesehatan perorangan, yang meliputi observasi, diagnosa, pengobatan, keperawatan, rehabilitasi medik, dengan menginap di ruang rawat inap pada sarana kesehatan rumah sakit pemerintah dan swasta serta puskesmas perawatan dan rumah bersalin, yang oleh karena penyakitnya penderita harus menginap (20).

BAB III
METODE PENELITIAN
(Resume Artikel)

3.1 Rentang Tahun Publikasi Artikel

Rentang tahun publikasi artikel yang dipilih untuk resume artikel berkisar antara tahun 2017 – 2018.

3.2 Jumlah dan Identitas Publikasi yang Diresume

Jumlah artikel yang diresume adalah 2 artikel nasional sebagai artikel induk dan 1 artikel internasional sebagai artikel pendukung. Identitas artikel meliputi :

1. Jurnal Ilmiah Medicamento_Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Insulin Dan Insulin Kombinasi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Di RSUP Sanglah_ISSN-e:2356-4814.
2. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia_Analisis *Cost of Illness* Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung_ISSN: 2252-6218.
3. Int J Med. Public Health. 2018_Analysis of the Cost-Effectiveness of Antidiabetic Drugs among Self Paid Participant of the Indonesia National Security Service (NSS) with Type 2 Diabetes Mellitus_8(3):1 08-111.

3.3 Metode Pencarian Sumber

3.3.1 Keywords

1. Artikel 1

Keyword artikel : Analisis efektivitas biaya, Antidiabetik oral, DM tipe 2, Insulin.

2. Artikel 2

Keyword artikel : COI, Diabetes melitus tipe 2, insulin, kombinasi insulin-metformin.

3. Artikel 3

Keyword artikel : Cost-Effective, ICER.

3.3.2 Faktor Inklusi dan Eksklusi

Artikel ke-1 meneliti analisis efektivitas biaya dari terapi insulin dan insulin kombinasi pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Faktor inklusi dari penelitian ini meliputi karakteristik pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin, umur, tercapainya GDP, tercapainya HBA1C, penggunaan jenis terapi insulin tunggal dengan insulin kombinasi OAD dan biaya medis langsung penggunaan insulin tunggal dengan insulin kombinasi OAD. Faktor eksklusi dalam penelitian ini penggunaan jenis terapi kombinasi insulin dan biaya medis langsung penggunaan kombinasi insulin.

Artikel ke-2 meneliti tentang seluruh beban biaya pengobatan pasien baik berupa biaya langsung maupun biaya tak langsung. Faktor inklusi dari penelitian ini meliputi biaya terapi berdasarkan biaya kunjungan ke dokter, biaya komplikasi berdasarkan jenis komplikasi, biaya laboratorium berdasarkan data laboratorium, biaya terapi insulin dengan insulin kombinasi OAD, biaya kesakitan (*Cost Of Illness/COI*) pada terapi insulin, biaya kesakitan (*Cost Of Illness/COI*) pada terapi kombinasi insulin-OAD

Artikel ke-3 meneliti tentang efektivitas biaya terapi pengobatan diabetes mellitus tipe 2 dengan atau tanpa komplikasi pada pasien peserta program NSS mandiri. Faktor inklusi penelitian ini meliputi pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis

kelamin, usia, diagnosis dan komplikasi penyakit penyerta, efektivitas penggunaan obat insulin tunggal dengan kombinasi OAD. Faktor eksklusi dalam penelitian ini efektivitas OAD tunggal dan OAD kombinasi, serta efektivitas ICER OAD tunggal dan OAD kombinasi.

3.3.3 Data yang akan dibahas

Artikel ke-1 memiliki data - data di antaranya yaitu karakteristik pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin, umur, tercapainya GDP, tercapainya dan biaya medis langsung penggunaan insulin tunggal dengan insulin kombinasi OAD. Data tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah.

Tabel 3.1 Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah (orang)	Presentase (%)
Laki-Laki	47	67,14
Perempuan	23	32,86
Total	70	100,00

Tabel 3.2 Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Umur

Kelompok Umur	Jumlah (orang)	Presentase (%)
≤ 45 tahun	7	10,00
> 45 tahun	63	90,00
Total	70	100

Tabel 3.3 Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan tercapainya GDP

GDP (90-130mg/dL)	Jumlah (orang)	Presentase (%)
Tercapai	34	48,57
Tidak Tercapai	36	51,43
Total	70	100,00

Tabel 3.4 Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan tercapainya HBA1C

HBA1C (<9%)	Jumlah (orang)	Presentase (%)
Tercapai	60	85
Tidak Tercapai	10	15
Total	70	100

Tabel 3.5 Penggunaan Jenis Terapi Insulin

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah (orang)	Presentase (%)
Insulin Tunggal			
	Insulin Aspart	Novorapid®	6 8,57
Kombinasi			
Insulin kerja panjang + Biguanid	Insulin glargine + Metformin	Lantus®Flexpen® + Metformin	11 15,71
Insulin kerja cepat + insulin kerja panjang + Biguanid	Insulin aspart + Insulin glargine + Metformin	Novorapid®Flexpen® + Lantus®Flexpen® + Metformin	2 2,86
	Insulin glulisine + Insulin glargine + Metformin	Apidra®Flexpen® + Lantus®Flexpen® + Metformin	1 1,43

Tabel 3.6 Biaya Medis Langsung Penggunaan Insulin dan Kombinasi Insulin dengan Antidiabetik Oral

Jenis Terapi	B1 (Rp)	R1 (Rp)	B2 (Rp)	B3 (Rp)	B4 (Rp)	B1+B3+B4 (Rp)	R2 (Rp)	T (Rp)
Insulin aspart	986.571	328.857	92.000	60.000	60.000	212.000	53.000	381.857
Insulin glargin + Metformin	665.640	221.880	92.000	60.000	60.000	212.000	53.000	274.880
Insulin aspart + Insulin glargin + Metformin	1.652.211	550.737	92.000	60.000	60.000	212.000	53.000	603.737
Insulin glulisine + Insulin glargin + Metformin	1.652.211	550.737	92.000	60.000	60.000	212.000	53.000	603.737

Keterangan:

B1= biaya obat B2= biaya laboratorium

B3= biaya pemeriksaan dokter B4= biaya administrasi

R1= rata-rata biaya obat R2= rata-rata penjumlahan (B2+B3+B4)

T= total biaya medis langsung tiap bulannya (R1+R2)

Tabel 3.7 Efektivitas Terapi Penggunaan Insulin dan Kombinasi Insulin dengan Antidiabetik Oral

Jenis Terapi	Efektivitas Terapi	
	Jumlah (orang)	Presentase (%)
Insulin Aspart	2	28,57
Insulin glargin + Metformin	7	63,63
Insulin Aspart + Insulin glargin + Metformin	1	50

Tabel 3.8 Hasil Perhitungan ACER berdasarkan Total Biaya Medis Langsung

Jenis Terapi	Total Biaya Medis Langsung (Rp)	Efektivitas Terapi (%)	ACER (Rp/% efektivitas)
Insulin aspart	381.857	28,57	13,36
Insulin glargin+ Metformin	274.880	63,63	4,32
Insulin aspart + Insulin glargin + Metformin	603.737	50	12,07

Artikel ke-2 memiliki data – data diantaranya yaitu total biaya terapi rata-rata per bulan, biaya komplikasi rata-rata per bulan, biaya laboratorium rata-rata per bulan, perbandingan coi terapi insulin dan kombinasi insulin-metformin selama 6 bulan, analisis biaya kesakitan (*cost of illness/coi*) pada terapi insulin, analisis biaya kesakitan (*cost of illness/coi*) pada terapi kombinasi insulin-metformin, berikut adalah tabel – tabel data yang digunakan untuk menentukan biaya kesakitan pasien diabetes mellitus tipe 2.

Tabel 3.9 Total Biaya Terapi Rata-Rata Per Bulan

Jenis Biaya Rata-Rata/Orang	Insulin	Insulin-Metformin
Biaya Kunjungan	Rp 29.656,86	Rp 10.049,02
Biaya Antidiabetika	Rp 373.000,00	Rp 50.750,00
Biaya Komplikasi	Rp 9.176,47	Rp 1.054,41
Biaya Laboratorium	Rp 159.539,22	Rp 60.637,25
Biaya Total Terapi	Rp 571.372,55	Rp 122.490,69

Tabel 3.10 Biaya Komplikasi Rata-Rata Per Bulan

Jenis Komplikasi	Biaya Komplikasi	
	Insulin	Insulin-Metformin
Neuropati	Rp 488,24	Rp 0,00
Hipertensi	Rp 5.564,71	Rp 171,57
CAD	Rp 1.182,35	Rp 0,00
Dislipidemia	Rp 1.941,18	Rp 882,35
Total	Rp 9.176,47	Rp 1.083,92

Tabel 3.11 Biaya Laboratorium Rata-Rata Per Bulan

Data Lab	Insulin	Kombinasi Insulin-Metformin
Gula Darah Puasa (GDP)	Rp 143.529,00	Rp 136.667,00
Gula Darah 2 Jam PP (GD2PP)	Rp 140.000,00	Rp 136.667,00
Hemoglobin A1C (HbA1C)	Rp 300.000,00	Rp 325.000,00
<i>Creatinin</i> (Cr)	Rp 44.118,00	Rp 50.000,00
Ureum (Ur)	Rp 27.941,00	Rp 41.667,00
Kolesterol	Rp 44.118,00	Rp 37.500,00
<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	Rp 36.471,00	Rp 31.000,00
<i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	Rp 25.294,00	Rp 21.500,00
<i>Trigliseride</i> (TG)	Rp 44.118,00	Rp 37.500,00
Urea	Rp 7.765,00	0
Urin	Rp 82.353,00	Rp 166.667,00
Albumin	Rp 1.471,00	0
<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT)	Rp 6.588,00	Rp 23.333,00
<i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i> (SGPT)	Rp 6.588,00	Rp 23.333,00
Protein total	Rp 1.471,00	0
Lainnya	Rp 45.412,00	0
Total	Rp 957.235,00	Rp 1.030.833,00

Tabel 3.12 Perbandingan COI Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin Selama 6 Bulan

Jenis Biaya (Rata-rata/orang)	Insulin(n=17)	Insulin-Metformin(n=6)	Nilai p Sig. one tailed ($\alpha=0,05$)
Biaya Langsung			
Biaya Kunjungan	Rp 177.941,18	Rp 170.833,33	
Biaya Obat	Rp 2.238.000,00	Rp 862.750,00*	
Biaya Komplikasi	Rp 55.058,82	Rp 17.925,00	
Biaya Laboratorium	Rp 957.235,29	Rp 1.030.833,33	
Total Biaya Langsung	Rp 3.428.235,29	Rp 2.082.341,67*	
Biaya Tidak Langsung			
Kehilangan Pendapatan	Rp 538.146,22	Rp 516.650,02	
Biaya Kesakitan (COI)	Rp 3.966.381,51	Rp 2.598.991,69*	0,004

Keterangan: uji t bermakna bila $p < 0,05$, * menunjukkan bermakna

Tabel 3.13 Analisis Biaya Kesakitan (*Cost Of Illness/COI*) pada Terapi Insulin

Pasien Terapi Insulin	Banyak Kunjungan	Biaya Langsung (Rp)				Jumlah (Rp)	Biaya Tidak Langsung (Rp)	COI (Rp)
		Kunjungan	Obat	Komplikasi	Laboratorium			
1	6	150.000	2.040.000	0	615.000	2.805.000	453.643,92	3.258.643,92
2	6	150.000	4.386.000	766.800	1888.000	7.190.800	453.643,92	7.644.443,92
3	8	200.000	2.142.000	30.000	1.684.000	4.056.000	604.858,56	4.660.858,56
4	6	150.000	2.652.000	13.800	2.164.000	4.979.800	453.643,92	5.433.443,92
5	6	150.000	1.224.000	0	732.500	2.106.500	453.643,92	2.560.143,92
6	9	225.000	3.162.000	29.400	1.037.500	4.453.900	680.465,88	5.134.365,88
7	10	250.000	3.978.000	0	902.500	5.130.500	756.073,20	5.885.773,20
8	7	175.000	1.734.000	21.600	630.000	2.560.600	529.251,24	3.089.851,24
9	6	150.000	2.754.000	0	665.000	3.569.000	453.643,92	4.022.643,92
10	9	225.000	1.836.000	12.000	862.500	2.935.500	680.465,88	3.615.965,88
11	6	150.000	2.448.000	0	648.000	3.246.000	453.643,92	3.699.643,92
12	6	150.000	612.000	6.000	657.500	1.425.500	453.643,92	1.879.143,92
13	6	150.000	1.326.000	6.000	125.500	1.607.500	453.643,92	2.061.143,92
14	8	200.000	1.836.000	18.000	1.468.000	3.522.000	604.858,56	4.126.858,56
15	8	200.000	1.734.000	25.200	855.500	2.814.700	604.858,56	3.419.558,56
16	8	200.000	918.000	7.200	797.500	1.922.700	604.858,56	2.527.558,56
17	6	150.000	3.264.000	0	540.000	3.954.000	453.643,92	4.407.643,92
Jumlah	121	3.025.000	3.8046.000	936.000	16.273.000	58.280.000	9.148.485,72	67.428.485,72
Rata-rata	7	177.941,18	2.238.000	55.058,82	957.235,29	3.428.235,29	538.146,22	3.966.381,51

Tabel 3.14 Analisis Biaya Kesakitan (*Cost Of Illness/COI*) pada Terapi Kombinasi Insulin-Metformin

Pasien Terapi Kombinasi Insulin-Metformin	Banyak Kunjungan	Biaya Langsung (Rp)				Jumlah (Rp)	Biaya Tidak Langsung (Rp)	COI (Rp)
		Kunjungan	Obat	Komplikasi	Laboratorium			
1	6	150.000	1.291.500	0	1.285.500	2.727.000	453.643,92	3.180.643,92
2	7	175.000	1.212.000	17.550	730.000	2.134.550	529.251,24	2.663.801,24
3	7	175.000	679.500	36.000	1.363.500	2.254.000	529.251,24	2.783.251,24
4	6	150.000	657.000	18.000	723.500	1.548.500	453.643,92	2.002.143,92
5	8	200.000	679.500	0	1.047.500	1.927.000	604.858,56	2.531.858,56
6	7	175.000	657.000	36.000	1.035.000	1.903.000	529.251,24	2.432.251,24
Jumlah	41	1.025.000	5.176.500	107.550	6.185.000	12.404.050	3.099.900,12	15.593.950,12
Rata-rata	7	170.833,33	862.750	17.925	1.030.833,33	2.082.341,67	516.650,02	2.598.991,69

Artikel ke-3 memiliki data - data diantaranya yaitu jenis kelamin, usia, diagnosis, komplikasi, efektivitas OAD, dan efektivitas berdasarkan ICER. Untuk mengetahui efektivitas obat berdasarkan hasil uji kadar gula darah pasien dapat dilihat pada Tabel 3.16, dan untuk mengetahui efektivitas biaya pengobatan berdasarkan nilai ICER dapat dilihat pada Tabel 3.17.

Tabel 3.15 Pengelompokan Pasien Berdasarkan Umur

Pengelompokan Pasien Berdasarkan Umur			
	Deskripsi	Jumlah	Persentase
Seks	Pria	26	47%
	Perempuan	30	53%
Usia	15-24 Tahun	1	2%
	25-44 Tahun	6	11%
	45-64 Tahun	41	73%
	65+ Tahun	8	14%
Diagnosis	DM tipe 2 tanpa komplikasi	26	46%
	apapun	20	36%
	DM tipe 2 dengan 1 komplikasi	10	18%
	DM tipe 2 dengan lebih dari 1		
Komplikasi	Vertigo	1	3%
	Radang sendi	2	7%
	Mialgia	1	3%
	Dispepsia	3	10%
	Hipertensi	11	37%
	Ischialgia	1	3%
	ISK	1	3%
	Gagal Jantung Kongestif (CHF)	4	13%
	Dislipidemia + Hipertensi	2	7%
	Hipertensi + CHF	1	3%
	Hipertensi + Dispepsia	3	10%

Tabel 3.16 Efektivitas Obat Antidiabet

Obat Antidiabetik	Gula Darah		Efektivitas (%)
	Level Mencapai target	Total N Darah Glukosa Uji	
Insulin	3	6	50
Insulin + Biguanides	5	9	55.5
Insulin + Sulfonilurea + Biguanides	0	2	0
Insulin + penghambat α -glukosidase	2	2	100

Tabel 3.17 Efektivitas Biaya Berdasarkan ICER

Obat Antidiabetik	Biaya rata-rata (%)	Efektivitas (%)	ΔC	DE	ICER
Insulin	1.305.350	50	392.800	50	7.856
Insulin + Biguanides	785.078	55.5	770.778	5.5	140.141
Insulin + Sulfonilurea + Biguanides	912.550	0	912.550	0	0
Insulin + penghambat α -glukosidase	1.210.450	100	1.183.450	33.3	35.539

3.4 Rancangan Analisis Data

Artikel yang telah dikumpulkan selanjutnya diresume berupa tabel data :

- a. Identitas Artikel
- b. Analisa Data Resume Artikel

BAB IV
HASIL PENELITIAN
(Resume Artikel)

4.1 Hasil Pencarian Sumber Pustaka (Artikel)

4.1.1 Identitas Artikel

No.	Judul Artikel	Author	Nama Jurnal (ISSN)/Tahun
1.	Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Insulin Dan Insulin Kombinasi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Di RSUP Sanglah.	I Made.A.SP	Jurnal Ilmiah Medicamento Vol.3 No.2 / 2017 (ISSN-e: 2356-4814).
2.	Analisis <i>Cost of Illness</i> Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung.	Mally G. Sholih	Jurnal Farmasi Klinik Indonesia (ISSN: 2252-6218).
3.	Analysis of the Cost-Effectiveness of Antidiabetic Drugs among Self Paid Participant of the Indonesia National Security Service (NSS) with Type 2 Diabetes Mellitus.	Firman Pribadi	Int J Med. Public Health. 2018 (8(3):1 08-111).

4.2 Analisa Data Resume Artikel

No.	Judul Artikel	Hasil Penelitian
1	Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Insulin Dan Insulin Kombinasi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Di RSUP Sanglah.	Terapi Kombinasi Insulin + Metformin memiliki biaya medis langsung yang paling sedikit yaitu sebesar Rp.274.880, kombinasi Insulin + Metformin menunjukkan efektivitas terapi paling besar di banding terapi lain yaitu dengan presentase sebesar 63,63%. Hasil perhitungan ACER menunjukkan terapi kombinasi Insulin + Metformin memiliki nilai terkecil sebesar 4,32%.
2	Analisis <i>Cost of Illness</i> Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung.	Berdasarkan analisa biaya kesakitan (<i>Cost of Illness/COI</i>) selama 6 bulan, diperoleh biaya terapi insulin sebesar Rp.3.966.381,51 dan biaya terapi kombinasi insulin-metformin sebesar Rp.2.598.991,69. Penggunaan terapi kombinasi insulin-metformin memiliki biaya kesakitan lebih rendah dibandingkan terapi insulin pada pasien DM tipe 2 dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.
3	Analysis of the Cost-Effectiveness of Antidiabetic Drugs among Self Paid Participant of the Indonesia National Security Service (NSS) with Type 2 Diabetes Mellitus.	Kombinasi insulin Sulfonylurea dan Biguanides merupakan terapi yang paling hemat biayanya dengan nilai ICER 0, karena semakin rendah nilai ICER maka pengobatan dianggap lebih efektif dan efisien.

BAB V
PEMBAHASAN
(Resume Artikel)

5.1 Pembahasan Artikel dari Putra et al., 2017

Penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas biaya dari penggunaan terapi insulin dan insulin kombinasi pada pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUP Sanglah Denpasar. Berdasarkan data yang didapatkan dari total 70 pasien, penderita DM tipe 2 lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dengan persentase sebesar 67,14% sedangkan jenis kelamin perempuan hanya sebesar 32,86%. Berdasarkan usia, hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 lebih banyak terjadi pada usia di atas 45 tahun yaitu sejumlah 63 orang dengan presentase 90,00% dibandingkan dengan umur ≤ 45 tahun yaitu sejumlah 7 orang dengan presentase 10,00%.

Efektivitas adalah keberhasilan antidiabetik untuk mencapai kadar gula darah menuju target. Target gula darah adalah GDP 90-130 mg/dL (2). Dalam penelitian ini, nilai GDP digunakan sebagai parameter dalam target penatalaksanaan DM. Pada Tabel 3.3 menunjukkan dari 70 orang pasien DM tipe 2, hanya 34 orang atau 48,57% yang mencapai target (GDP 90-130 mg/dL). Pemberian terapi farmakologi untuk pasien DM tipe 2 dapat diberikan insulin tunggal maupun kombinasi antara insulin dengan antidiabetik oral. Pada Tabel 3.5 menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi insulin kerja cepat (insulin aspart) dengan insulin kerja panjang (insulin glargine) lebih banyak digunakan. Terapi insulin yang diberikan diupayakan mampu meniru pola sekresi insulin yang

fisiologis (5). Pada Tabel 3.5 juga terlihat bahwa penggunaan kombinasi antara insulin kerja panjang (insulin glargine) dengan metformin juga banyak digunakan sebagai terapi, yaitu sejumlah 11 orang. Menurut Guideline ADA (2020) Metformin adalah terapi pilihan pertama pada pasien DM Tipe 2, karena minimnya efek samping (defisiensi Vit B12, diare/mual), memberikan penurunan HbA1c 1-2%, serta tidak menyebabkan hipoglikemia (5). Dari segi ekonomi, metformin juga termasuk obat dengan biaya rendah dan memiliki efektivitas yang tinggi (2).

Insulin glargine memberikan fleksibilitas dalam penyesuaian dosis sesuai dengan kebutuhan penderita. Dari beberapa studi “*treat to treat*” dengan insulin glargine ditemukan bahwa hanya pemberian insulin basal ini sering ditemukan kendali glikemik yang baik, dan insulin basal sering diberikan bersamaan dengan metformin (21). Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi metformin dengan insulin kerja panjang (insulin glargine), dapat menurunkan kadar GDP sehingga mencapai target. Kombinasi OAD dan insulin basal (insulin kerja panjang) pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik (5).

Biaya medis langsung penggunaan insulin dan insulin kombinasi OAD pada pasien DM tipe 2 di rawat jalan RSUP Sanglah ini meliputi biaya obat, biaya pemeriksaan dokter, biaya laboratorium, dan biaya administrasi. Pada Tabel 3.6 menunjukkan bahwa biaya penggunaan kombinasi insulin kerja panjang (insulin glargine) dengan metformin menghabiskan biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan yang lain yaitu sebesar Rp 274.880,00. Dalam Tabel 3.6 dapat dilihat bahwa biaya laboratorium (B2), biaya pemeriksaan dokter (B3) dan biaya administrasi (B4) tiap pasien sama, hanya biaya obat (B1) yang dikeluarkan tiap pasien berbeda.

Dengan demikian, besar kecilnya total biaya medis langsung yang dikeluarkan oleh pasien ditentukan oleh besarnya biaya obat. Semakin besar biaya obat maka semakin tinggi pula biaya total medis langsungnya.

Efektivitas terapi pada penelitian ini dilihat dari pencapaian target terapi GDP 90-130 mg/dL. Penilaian GDP dilakukan dengan tes GDP (Gula Darah Puasa) di laboratorium. Berdasarkan Tabel 3.7 menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi insulin kerja panjang (insulin glargine) dengan metformin mempunyai efektivitas terapi yang paling tinggi yaitu sebesar 63,63%. Efektivitas biaya yang diukur adalah gula darah pasien yang mencapai target. Perhitungan analisis ini menggunakan perhitungan ACER, dimana ACER diperoleh dari total biaya medis langsung dibagi dengan efektivitas terapi obat tersebut. Semakin rendah nilai ACER maka semakin tinggi nilai *cost effective* (23). Pada Tabel 3.8 terlihat bahwa pola pengobatan yang paling *cost effective* adalah terapi kombinasi insulin glargine dengan metformin dengan nilai ACER terkecil yaitu sebesar Rp 4,32 % efektivitas.

5.2 Pembahasan Artikel dari Sholih *et al*, 2018

Penelitian Sholih *et al.*, (2018) membahas mengenai analisa *Cost of Illness* dari terapi Insulin dan kombinasi Insulin-Metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 selama 6 bulan di salah satu rumah sakit di Bandung. Tujuan mendasar dari studi COI adalah untuk mengevaluasi beban ekonomi yang dibebankan pada masyarakat secara keseluruhan, misalnya *outcome* dan biaya yang dikeluarkan masyarakat terhadap penyakit. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 157 pasien yang masuk kriteria inklusi diantaranya 139 menggunakan insulin tunggal dan 18 menggunakan kombinasi insulin-metformin.

Biaya kunjungan pasien merupakan biaya langsung yang dikeluarkan pasien untuk biaya administrasi dan periksa dokter setiap bulannya, yaitu sebesar Rp29.656,86 untuk setiap kali kunjungan. Bila dilihat dari Tabel 3.9 biaya kunjungan pasien dengan terapi insulin tunggal lebih besar dibanding pasien dengan terapi kombinasi insulin-metformin dengan masing-masing sebesar Rp 373.000,00 per bulan dan Rp 50.750,00 per bulan

Pada Tabel 3.12 dapat dilihat biaya terapi insulin mendominasi biaya pengobatan DM tipe 2, yaitu sebesar Rp 177.941,18 dengan persentase 65,28%, sedangkan untuk terapi kombinasi insulin-metformin sebesar Rp 170.833,33 dengan persentase 41,43%. Perbedaan biaya pada kedua kelompok tersebut dikarenakan dosis pemberian terapi insulin tunggal jauh lebih besar daripada kombinasi insulin-metformin, sehingga total biaya rata-rata per bulan yang dikeluarkan pada pemberian insulin tunggal jauh lebih besar.

Biaya komplikasi terapi insulin lebih besar dibandingkan dengan kombinasi insulin-metformin, ini menyebabkan timbulnya potensi pengeluaran biaya yang lebih besar dibandingkan kombinasi insulin-metformin. Komplikasi yang terjadi adalah neuropati, hipertensi, *coronary artery disesase* (CAD), dan dislipidemia. Biaya komplikasi pada terapi insulin dan kombinasi insulin-metformin berturut-turut Rp 9.176,47 dan Rp 1.054,41 per bulan. Jenis komplikasi yang paling banyak adalah hipertensi pada kelompok terapi insulin dan dislipidemia pada kelompok terapi kombinasi insulin-metformin.

Biaya pemeriksaan laboratorium adalah biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien untuk mengevaluasi hasil terapi yang terdiri atas pemeriksaan kadar Gula Darah Puasa (GDP), Gula Darah 2 Jam PP (GD2PP), HbA1C, biaya

pemeriksaan lipid (kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida), biaya pemeriksaan kadar kreatinin, urin rutin, ureum dan pemeriksaan laboratorium lainnya.

Biaya tidak langsung diperoleh dari hilangnya produktivitas/pendapatan pasien yang dihitung berdasarkan banyaknya hari kunjungan selama pasien berobat jalan di Poliklinik Endokrinologi. Hasil penelitian menunjukkan pasien melakukan rata-rata 7 hari kunjungan ke Poliklinik Endokrinologi selama 6 bulan terapi (hal ini didasarkan pada gold standard HbA1C yang dilakukan tiap 6 bulan), sehingga diperoleh potensi kehilangan pendapatan per hari-nya yaitu Rp 538.146,22 kombinasi insulin-metformin. Nilai *COI* selama terapi 6 bulan pada terapi insulin Rp 3.966.381,51 (Rp 661.063,59/bulan) dan Rp 2.598.991,69 (Rp 433.165,28/bulan) pada terapi kombinasi insulin-metformin sehingga biaya kesakitan terapi kombinasi insulin dan metformin lebih kecil dibandingkan dengan terapi insulin (dapat dilihat pada Tabel 3.12). Berdasarkan data yang diperoleh, maka biaya kesakitan terapi kombinasi insulin-metformin secara signifikan lebih kecil bila dibandingkan dengan terapi insulin. Uraian biaya yang dikeluarkan pasien selama menggunakan obat insulin dan kombinasi insulin-metformin selama 6 bulan terapi dapat dilihat pada Tabel 3.13 dan Tabel 3.14.

5.3 Pembahasan Artikel dari Pribadi and Permana, 2018

Penelitian tersebut membahas mengenai analisis efektivitas biaya obat antidiabetik pada peserta Mandiri *National Security Service* (NSS) dengan Diabetes Mellitus Tipe 2. Analisis efektivitas biaya ditentukan dengan membandingkan biaya yang dikeluarkan seseorang dengan keberhasilan obat anti diabetes dalam mencapai target kadar gula darah yang diinginkan. Berdasarkan hasil yang

diperoleh dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa obat kombinasi Insulin dan α -glukosidase inhibitor sangat efektif dalam menurunkan kadar gula darah dengan efektivitas mencapai 100%. Kelas efektif kedua adalah Insulin+Biguanides dengan tingkat keefektifan 55,5%. Berdasarkan jumlah pasien yang berhasil dirawat dapat dilihat pada Tabel 3.16, mayoritas terapi yang digunakan adalah Insulin dan kombinasi Insulin + Biguanides.

Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa penggunaan obat tersebut cukup efektif untuk menurunkan kadar gula darah. Tes glukosa darah yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah tes glukosa darah acak. Efektivitas diukur dari gula darah pasien dibandingkan dengan target yang diinginkan. Target kadar gula darah yang diinginkan adalah gula darah puasa ≤ 126 mg/dL, postprandial dua jam (GD2JPP) ≤ 140 mg/dL, atau gula darah acak ≤ 200 mg/dL. Efektivitas biaya diukur dengan menggunakan perhitungan ICER sebagai kriteria. Dapat dilihat pada Tabel 3.17 menunjukkan bahwa ΔC merupakan hasil selisih rata-rata obat A dan B, sedangkan ΔE berasal dari efikasi antara pengobatan A dan B. ICER dihasilkan dengan membagi ΔC dengan ΔE . ICER yang lebih rendah dari rezim pengobatan dianggap lebih efektif dan efisien. Berdasarkan nilai ICER obat anti diabetes yang memiliki nilai ICER paling rendah yaitu kombinasi Insulin + Sulfonylureas + Biguanides, dengan nilai ICER Rp 0, sehingga disimpulkan kombinasi tersebut memiliki tarif yang paling efektif.

5.4 Keterkaitan antar jurnal

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. Bervariasinya penggunaan terapi insulin tunggal

atau kombinasi insulin dengan antidiabetik oral pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glukosa darah yang belum adekuat akan mengakibatkan adanya perbedaan dalam biaya dan efektivitas terapinya. Oleh karena itu diperlukan penelitian guna mengetahui efektivitas jenis terapi berdasarkan kadar GDP target lalu dibandingkan dengan biaya yang dikeluarkan. Penilaian efektivitas biaya sendiri memiliki berbagai metode. Analisis efektivitas biaya atau *cost effectiveness analysis* (CEA) merupakan suatu metode evaluasi ekonomi yang dapat digunakan untuk pengambilan keputusan dalam memilih alternatif terbaik dari beberapa alternatif yang ada.

Saat ini telah banyak penelitian untuk menentukan efektivitas biaya pengobatan, contoh beberapa metode yang umum digunakan yaitu *Average cost-effectiveness ratio* (ACER), *Incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), atau menggunakan metode *Cost of Illness* (COI). Bila dilihat dari hasil review tiga artikel diatas, dapat disimpulkan bahwa dari berbagai metode yang digunakan diketahui kombinasi Insulin dengan Biguanides/Metformin memiliki efektivitas terbaik dibanding terapi yang lain. Efektivitas terapi kombinasi Insulin dengan Biguanides/Metformin tidak hanya dalam segi medis melainkan juga dari biaya.

Metformin merupakan antidiabetik oral golongan Biguanid yang bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas. Selain itu Metformin memiliki efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer, oleh karenanya Metformin merupakan pilihan utama pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2 (25). Insulin Glargine merupakan insulin analog kerja panjang yang diindikasikan untuk memperbaiki kadar glukosa darah puasa pada penderita DM tipe 2. Insulin Glargine

memberikan fleksibilitas dalam penyesuaian dosis sesuai dengan kebutuhan penderita (25).

Penggunaan kombinasi insulin dengan metformin memberikan keuntungan dalam pengontrolan glukosa darah. Metformin membantu meningkatkan sensitivitas terhadap insulin sehingga insulin dapat bekerja dengan lebih baik. Kombinasi Insulin dengan Metformin akan memberikan keuntungan dalam menurunkan glukosa darah dimana insulin aspart mampu mengontrol glukosa post-prandial sedangkan Metformin mengontrol glukosa ketika puasa sehingga kadar glukosa darah tetap terkontrol setiap waktu. Kontrol gula darah yang baik akan mengurangi efek hiperglikemik (26). Kombinasi Insulin-Metformin dapat mengurangi dosis pemakaian insulin sehingga dapat membatasi kenaikan berat badan akibat insulin. Metformin membantu hati sehingga lebih sensitif terhadap insulin dan insulin dapat bekerja dengan lebih baik. Bila insulin menaikkan berat badan, metformin dapat menurunkan berat badan, sehingga kombinasi ini lebih menguntungkan terutama bagi pasien obesitas (27).

Obat golongan sulfonilurea khususnya generasi kedua bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi sekresi insulin. Sulfonilurea dalam hal ini glibenklamid beraksi pada reseptor sulfonilurea, berupa ATP-dependent potassium channel, yang menstimulasi depolarisasi dari sel B pankreas dan merangsang sekresi insulin via eksitosis. Sulfonilurea diabsorpsi pada saluran cerna dengan cepat dan mencapai kadar dalam darah dalam waktu 15 menit setelah konsumsi peroral. Sulfonilurea dimetabolisme di hati dan dieksresikan oleh ginjal melalui urin. Sekitar 44% pasien yang diterapi dengan monoterapi sulfonilurea

(glibenklamid) mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa < 270 mg/dL dalam dosis pemeliharaan (28).

Pada pemberian terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea didapatkan penurunan kadar glukosa darah yang jauh lebih banyak ketimbang dengan monoterapi, sedangkan terjadi penurunan nilai HbA1c yang cukup signifikan dengan pemberian terapi kombinasi ini. Pemberian terapi kombinasi lebih efektif dalam mengontrol hiperglikemia dibandingkan dengan monoterapi pada pasien dengan glukosa darah tidak terkontrol. Terapi kombinasi metformin-sulfonilurea memang memiliki efikasi baik dalam pengontrolan kadar glukosa darah puasa, namun dalam pemberian obat jangka panjang tanpa memerhatikan asupan makanan pasien, pemberian terapi kombinasi ini pun dapat menyebabkan keadaan hipoglikemia dan keluhan terkait saluran pencernaan (28).

BAB VI
KESIMPULAN DAN SARAN
(Resume Artikel)

6.1 Kesimpulan

Adapun kesimpulan yang di dapat dari resume artikel ini yaitu :

1. Jenis insulin tunggal yang digunakan pada pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUP Sanglah Denpasar adalah Insulin Aspart. Sedangkan jenis terapi kombinasi insulin dengan antidiabetik oral yang digunakan pasien DM tipe 2 di rawat jalan RSUP Sanglah Denpasar adalah Kombinasi Insulin Glargine dan Metformin.
2. Total biaya medis langsung tiap bulan untuk Insulin tunggal Aspart adalah Rp 381.857,00. Sedangkan total biaya medis langsung tiap bulan untuk kombinasi insulin dengan antidiabetik oral yaitu Insulin Glargine dan Metformin sebesar Rp 274.880,00.
3. Terapi insulin yang paling *cost-effective* berdasarkan ACER yaitu kombinasi insulin glargine dan metformin.
4. Berdasarkan analisis biaya kesakitan (*Cost of Illness*), diperoleh biaya terapi insulin sebesar Rp 3.966.381,51 dan biaya terapi kombinasi Insulin-Metformin sebesar Rp 2.598.991,69. Penggunaan terapi Kombinasi Insulin-Metformin memiliki biaya kesakitan lebih rendah dibandingkan terapi Insulin pada pasien DM tipe 2 dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

5. Kombinasi Insulin, Sulfonylureas dan Bigunaides merupakan obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan anti diabetes dan terapi yang paling hemat biaya dengan nilai ICER terendah.

6.2 Saran

Untuk penggunaan terapi antidiabetik pada pasien DM tipe 2 disarankan menggunakan terapi kombinasi insulin dan antidiabetik oral, karena berdasarkan perhitungan ACER, COI, dan ICER menunjukkan bahwa terapi kombinasi insulin dan antidiabetik oral lebih efektif baik dari efektivitas terapi ataupun biaya. Terlepas dari hasil yang signifikan, penelitian tersebut juga menemukan bahwa tidak adanya faktor seperti pola makan dan aktivitas fisik dapat menjadi batasan dari penelitian. Faktor-faktor tersebut dianggap penting dalam menjaga kadar glukosa darah. Keterbatasan ini terjadi karena tidak tersedianya data dari pihak rumah sakit. Studi lebih lanjut harus mempertimbangkan kolaborasi data tersebut, serta faktor-faktor lain yang terkait dengan kadar glukosa darah, untuk menghasilkan hasil yang lebih realistis dan akurat.