

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang disebabkan karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Selain itu, dapat menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskuler, makrovaskuler, dan neuropatik (DiPiro, 2008). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2018 Diabetes Melitus adalah penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis secara terus menerus, sehingga, terapi Diabetes Melitus 2 memerlukan kesadaran dan kedisiplinan yang tinggi dari pasien untuk mengontrol kadar gula darah dan faktor resiko lainnya (Siwi Artini *et al.*, 2023).

2.1.2 Klasifikasi, Etiologi, dan Patofisiologi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* ADA tahun 2018, klasifikasi Diabetes Melitus dibagi menjadi 4, berikut penjelasannya :

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus 1 terjadi sekitar 5-10% merupakan kelainan autoimun yang terjadi pada anak-anak atau orang dewasa, karena adanya kerusakan sel β *langerhans* di pankreas akibat penyakit autoimun yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut. Proses autoimun terjadi pada saat makrofag dan limfosit T dengan auto antibodi untuk agen sel β (Dipiro *et al.*, 2015).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus 2 sekitar 90% adalah mulai dari dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin yang menyebabkan produksi asam lemak bebas dan lipolysis meningkat. Selain itu, bentuk umum Diabetes Melitus lainnya, seperti

hipertensi dan dislipidemia, serta terkait juga dengan riwayat keluarga, usia, dan kurangnya olahraga (Baynest, 2015).

c. Diabetes Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional dari seluruh kehamilan terjadi sekitar 7%. Deteksi diabetes gestasional pada saat hamil sangat penting karena terapi diabetes akan mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal (Dipiro *et al.*, 2015). Diabetes gestasional adalah Diabetes Melitus pada wanita yang sedang hamil, dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes. Wanita yang terdiagnosa Diabetes Melitus 1 jarang terjadi selama kehamilan, sedangkan Diabetes Melitus 2 asimtomatik yang ditemukan selama kehamilan dan diklasifikasi dalam *Gestational Diabetes Melitus* (GDM). Sebagian besar wanita yang terkena GDM dimulai pada trimester ketiga kehamilan (Baynest, 2015). Diabetes Gestasional dikarenakan adanya resistensi yang disebabkan Plasenta sekresi hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa. Hormon yang menyebabkan resistensi insulin adalah progesteron, kortisol, laktogen, prolaktin, plasenta dan hormon pertumbuhan (ADA, 2018).

d. Diabetes Spesifik lainnya (Diabetes Monogenik)

Diabetes tipe lain disebabkan oleh, misalnya Sindrom Diabetes Monogenik, seperti Diabetes Neonatal, dan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), penyakit pada Pankreas Eksokrin seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, diabetes yang diinduksi bahan kimia seperti penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ (ADA, 2018).

2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis Diabetes Melitus 2 atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah

vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan *glucometer*. Kecurigaan adanya Diabetes Melitus perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- a. Keluhan Klasik Diabetes Melitus : Poliuria, Polidipsia, Polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan Lain : Lemah badan, kesemutan, atal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)</i> dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT)</i> . (B)

Catatan: Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 - 3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi.

Sumber : PERKENI, 2021

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria Diabetes Melitus digolongkan ke dalam kelompok Pre-Diabetes yang meliputi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT).

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) : Hasil pemeriksaan glukosa puasa antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL.
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 - jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL.
- c. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
- d. Diagnosis Pre-Diabetes dapat jugaditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%.

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 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

Sumber : PERKENI, 2021

2.1.4 Penatalaksanaan Terapi Diabetes Melitus

Terapi farmakologi dan non farmakologi memiliki tujuan, yaitu untuk menurunkan kadar glukosa, memperbaiki gejala, menurunkan berat badan pada pasien obesitas, mengurangi faktor resiko penyakit kardiovaskular seperti hiperglikemia dan hipertensi yang mengakibatkan 70%-80% kematian akibat Diabetes Melitus 2 (Bilous & Donnelly, 2014). Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan Diabetes Melitus.

a. Terapi Non-Farmakologi

1) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Terapi Nutrisi Medis merupakan rekomendasi untuk penderita Diabetes Melitus. Pada Diabetes Melitus 1 pemberian insulin dengan diet seimbang sehingga mencapai dan mempertahankan berat badan yang ideal. Sedangkan, Diabetes Melitus 2 harus membatasi kalori untuk menurunkan berat badan karena sebagian besar penderita Diabetes Melitus 2 kelebihan berat badan atau disebut obesitas. Kalori yang dibutuhkan pasien Diabetes Melitus tersebut dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25 – 30 kal/kgBB ideal (PERKENI, 2021).

2) Latihan Fisik

Latihan fisik dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan mengurangi faktor resiko kerusakan kardiovaskular serta berkontribusi terhadap penurunan atau pemeliharaan berat

badan. Latihan fisik yang dianjurkan berupa latihan fisik yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50 - 70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang (PERKENI, 2021).

b. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi menurut PERKENI tahun 2015 terdiri dari obat oral dan insulin, serta terapi kombinasi :

1) Oral

Pada terapi oral anti-diabetes berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi 7 golongan sebagai berikut :

a) Sulfonilurea

Pada obat Golongan Sulfonilurea mempunyai efek utama untuk meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Efek samping utama yaitu hipoglikemia dan peningkatan berat badan (BB). Hati-hati dengan penggunaan obat golongan ini pada pasien yang memiliki resiko tinggi Hipoglikemia (Orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini adalah Glimepiride, Glibenclamide, Glipizide, Gliquidone, dan Gliclazide (PERKENI, 2021).

b) Glinid

Cara kerja pada obat Golongan Glinid mirip dengan Golongan Sulfonilurea, perbedaannya pada lokasi reseptor, dan memiliki hasil akhir yang berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada kelenjar pankreas. Contoh golongan obat ini adalah Repaglinid (Derivat asam benzoate) dan Nateglinid (Derivat Fenilalanin). Obat ini memiliki mekanisme absorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efek samping yang kemungkinan terjadi

adalah hipoglikemia. Pada obat golongan ini sudah tidak tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021).

c) Biguanid

Pada Golongan Biguanid memiliki efek utama yaitu untuk mengurangi produksi glukosa hati (Glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Contoh obat pada golongan ini adalah Metformin. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar pada kasus Diabetes Melitus 2. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal harus diturunkan, serta tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG <30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, dan pasien yang memiliki kecenderungan hipoksemia (Misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung NYHA (*New York Heart Association*) fungsional kelas III-IV). Pada obat ini memiliki efek samping yang terjadi pada gangguan saluran pencernaan seperti dyspepsia, diare, dan lain-lain (PERKENI, 2021).

d) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion adalah agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Reseptor Gamma* (PPAR-gamma), reseptor inti yang terdapat pada sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini memiliki efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Kontra indikasi pada obat golongan ini untuk pasien gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV) karena menyebabkan retensi pada cairan tubuh, sehingga memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati penggunaan obat untuk gangguan faal hati, dan jika perlu

diberikan harus pemantauan secara berkala. Contoh obat golongan ini adalah Pioglitazone (PERKENI, 2021).

e) Penghambat α -Glukosidase

Mekanisme obat ini dengan menghambat kerja enzim α -Glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Obat ini tidak boleh digunakan dalam keadaan LFG ≤ 30 mL/menit/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *Irritable bowel syndrome* (IBS). Efek samping yang mungkin terjadi adalah bloating (Penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Berikan pada dosis kecil untuk mengurangi efek samping. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose (PERKENI, 2021).

f) Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

DPP-4 adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Penghambat ini akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Proses inhibisai ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glucagon. Contoh penghambat ini termasuk Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin dan Alogliptin (PERKENI, 2021).

g) Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Manfaat obat ini adalah untuk menurunkan berat badan dan

tekanan darah. Pada efek samping yang akan terjadi adalah infeksi saluran kencing dan genital. Perlu diperhatikan dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diberikan jika LFG >45 mL/menit. Hati-hati karena obat ini juga dapat menyebabkan ketoasidosis (PERKENI, 2021).

2) Insulin

Insulin adalah hormon yang dibutuhkan untuk mengangkut gula dari darah ke dalam sel-sel tubuh yang kemudian digunakan untuk energi (Nurul Afifah, 2016). Insulin digunakan pada keadaan (PERKENI, 2021), sebagai berikut :

- a) HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$ saat menggunakan satu atau dua obat anti-diabetes.
- b) HbA1c saat diperiksa $>9\%$.
- c) Penurunan BB yang cepat.
- d) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis.
- e) Krisis hiperglikemia.
- f) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal.
- g) Stress berat (Infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke).
- h) Kehamilan dengan DM gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan.
- i) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
- j) Kontraindikasi atau alergi terhadap OHO.
- k) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi.

Insulin terbagi menjadi 4 macam lama kerja, yaitu Insulin Kerja Pendek (Short Acting Insulin), Insulin Kerja Cepat (*Rapid-Acting Insulin*), Insulin Kerja Menengah (*Intermediet-Acting Insulin*), Insulin Kerja Panjang (*Long Acting-Insulin*), Insulin Kerja Ultra Panjang (*Ultra Long-Acting Insulin*), dan

Insulin Campuran Kerja Pendek - Menengah dan Kerja Cepat - Menengah (*Preximed Insulin*) berikut penjelasannya :

a) Insulin Kerja Pendek (*Short-Acting Insulin*)

Insulin kerja pendek digunakan saat waktu makan. Insulin tersebut akan memberikan efek dalam 30 menit, waktu maksimal bekerja dalam 2 hingga 3 jam. Efek pada obat ini dapat bertahan hingga 6 jam. Contoh insulin tersebut diantaranya Humulin R (Nurul Afifah, 2016).

b) Insulin Kerja Cepat (*Rapid-Acting Insulin*)

Insulin kerja cepat digunakan pada saat makan. Insulin tersebut akan memberikan efek dalam 15 menit, waktu maksimal bekerja sekitar 1 jam. Efek pada obat ini dapat bertahan selama 4 jam. Contoh insulin tersebut diantaranya Glulisine (Apidra), Lispro (Humalog), dan Aspart (Novorapid) (Nurul Afifah, 2016).

c) Insulin Kerja Menengah / Sedang (*Intermediet-Acting Insulin*)

Insulin kerja menengah/sedang digunakan dalam sehari sekali. Insulin tersebut akan bekerja dalam 4 hingga 8 jam setelah diinjeksi. Efek pada obat ini dapat bertahan hingga 18 jam. Apabila diinjeksikan sebelum tidur, insulin akan bekerja secara maksimal pada dini hari, yaitu saat insulin paling dibutuhkan. Contoh insulin tersebut diantaranya NPH, Humulin N, dan Novolin N (Nurul Afifah, 2016).

d) Insulin Kerja Panjang (*Long Acting-Insulin*)

Insulin kerja panjang dapat menurunkan kadar glukosa secara bertahap. Efek pada obat ini bertahan hingga 24 jam. Contoh insulin tersebut diantaranya Detemir (Levemir) dan Glargine (Lantus) (Nurul Afifah, 2016).

e) Insulin Kerja Ultra Panjang (*Ultra Long-Acting Insulin*)

Insulin kerja ultra panjang digunakan sehari sekali. Efek pada obat ini bertahan lebih dari 24 jam. Contoh insulin tersebut diantaranya Degludec (Tresiba) (Nurul Afifah, 2016).

f) Insulin Campuran Kerja Pendek - Menengah dan Kerja Cepat – Menengah (*Preximed Insulin*)

Preximed Insulin merupakan insulin kombinasi yang dalam jumlah spesifik 1 botol atau pen insulin. Dapat digunakan 2 atau 3 kali dalam sehari saat makan. Contoh insulin tersebut diantaranya Humulin 70/30, Novolin 70/30, Novolog 70/30, Humulin 50/50, dan Humalog Mix 75/25.

3) Terapi Kombinasi

Pengobatan kombinasi diberikan ketika salah satu Anti-Diabetes Oral (ADO) diberikan dosis maksimal tapi tidak mampu mengendalikan kadar glukosa plasma dalam darah sehingga memerlukan ADO lain yang mempunyai efektivitas yang berbeda dengan ADO pertama, jadi diperlukan ADO yang lain (ADA, 2018).

2.1.5 Algoritma Terapi Diabetes Melitus



Gambar 2.1 Algoritma Pengobatan DM 2

Penjelasan untuk algoritma pengobatan Diabetes Melitus 2 (DM 2)

(PERKENI, 2021) :

- Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa $< 7,5\%$ maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral.
- Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$, atau pasien yang sudah mendapatkan monoterapi dalam waktu 3 bulan namun tidak bisa mencapai target HbA1c $< 7\%$, maka dimulai terapi kombinasi 2 macam obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja berbeda. Bila terdapat intoleransi terhadap metformin, maka diberikan obat lain seperti tabel lini pertama dan ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.
- Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila sesudah terapi 2 macam obat selama 3 bulan tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$.
- Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ namun tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka dapat diberikan terapi kombinasi 2 atau 3 obat, yang

terdiri dari metformin (atau obat lain pada lini pertama bila ada intoleransi terhadap metformin) ditambah obat dari lini ke 2.

5. Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ dengan disertai gejala dekompensasi metabolik maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik lainnya.
6. Pasien yang telah mendapat terapi kombinasi 3 obat dengan atau tanpa insulin, namun tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$ selama minimal 3 bulan pengobatan, maka harus segera dilanjutkan dengan terapi intensifikasi insulin.
7. Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, maka keputusan pemberian terapi dapat menggunakan pemeriksaan glukosa darah.

2.2 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis biaya pengobatan terhadap system pelayanan kesehatan dan masyarakat luas dengan melakukan identifikasi, pengukuran, perbandingan antara biaya dan konsekuensi dari pelayanan serta sediaan farmasi (Rascati, 2014). Kajian farmakoekonomi dapat membantu memilih pengobatan dengan manfaat yang tinggi. Metode kajian farmakoekonomi diantaranya adalah *Cost-Minimization Analysis* (CMA), *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost-Utility Analysis* (CUA), *Cost-Benefit Analysis* (CBA) (Andayani, 2013).

Tabel 2.3 Metode Kajian Farmakoekonomi

Metologi	Unit Biaya	Unit Outcome
<i>Cost-minimization analysis</i> (CMA)	Rupiah atau unit moneter	Kelompok yang dibandingkan diasumsikan ekuivalen
<i>Cost-effectiveness analysis</i> (CEA)	Rupiah atau unit moneter	Unit natural (<i>life year gained</i> , tekanan darah mmHg, kadar glukosa darah mMol/L)
<i>Cost-benefit analysis</i> (CBA)	Rupiah atau unit moneter	Rupiah atau unit moneter

<i>Cost-utility analysis</i> (CUA)	Rupiah atau unit moneter	<i>Quality-adjusted life year</i> (QALY) atau utility yang lain
---------------------------------------	-----------------------------	--

Sumber : Andayani, 2013

2.2.1 *Cost-Effectiveness Analysis (CEA)*

CEA dapat memperkirakan biaya tambahan yang disebabkan oleh setiap unit tambahan *outcome* (sembuh, tahun kebiduan, hari bebas gejala), karena tidak ada ukuran sejumlah uang untuk *outcome* tersebut sehingga keputusan yang diambil tergantung pada pasien, klinis atau pembuat keputusan apakah alternatif tersebut *cost-effective* pada sudut pandangannya. Kelebihan dari CEA adalah peneliti tidak perlu merubah *outcome* klinik dalam menilai mata uang. Sedangkan, kekurangannya adalah alternatif yang dibandingkan harus mempunyai *outcome* yang diukur dalam unit klinik yang sama (Andayani, 2013).

Hasil dari metode ini digambarkan sebagai rasio, baik dengan *Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER)* atau sebagai *Incremental Cost- Effectiveness Ratio (ICER)* dengan rumus sebagai berikut :

$$ACER = \frac{\text{Rata-Rata Total Biaya}}{\text{Rata-Rata Efektivitas Hasil Biaya atau Outcome Terapi (\%)}}$$

$$ICER = \frac{\Delta(\text{Biaya Pengobatan 1} - \text{Biaya Pengobatan 2})}{\Delta(\text{Efektivitas Pengobatan 1} - \text{Efektivitas Pengobatan 2})}$$

Pada ACER menggambarkan total biaya dari program atau alternatif dibagi dengan *outcome* klinik, yang dihasilkan berapa rupiah per *outcome*, tidak bergantung pada pembandingnya. Pada penggunaan perbandingan tersebut, dapat memilih alternatif dengan biaya lebih rendah untuk setiap *outcome* yang diperoleh. Alternatif yang paling *cost-effective* tidak selalu biaya yang paling murah untuk mendapatkan tujuan terapi yang spesifik. *Cost-effectiveness* dalam hal ini bukan biaya yang paling murah tetapi optimalisasi biaya (Andayani, 2013). Apabila

suatu intervensi memiliki ACER paling rendah per unit efektivitas, maka intervensi tersebut paling *cost-effective* (Soniya *et al.*, 2015).

Incremental Cost- Effectiveness Ratio (ICER) merupakan rasio perbedaan antara biaya dari dua alternatif dengan perbedaan efektivitas antara alternatif (Andayani, 2013). Pada rumus ratio tersebut menghasilkan biaya tambahan yang diperlukan untuk mendapatkan efek tambahan yang diperoleh dengan beralih dari terapi A ke terapi B.

Tabel 2.4 Keefektivan CEA

<i>Cost-effectiveness</i>	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas Lebih Rendah	A Perhitungan ICER	B	C <i>Dominated</i>
Efektivitas Sama	D	E <i>Arbitrary</i>	F
Efektivitas Lebih Tinggi	G <i>Dominant</i>	H	I Perhitungan ICER

Sumber : Andayani, 2013

Dengan menggunakan tabel efektivitas biaya seperti pada tabel 2.4, maka suatu intervensi kesehatan dapat dikelompokkan ke dalam suatu dari empat posisi (Kemenkes, 2013), yaitu :

a. Kolom G, D, dan H (Posisi Dominan)

Jika suatu intervensi kesehatan memiliki efektivitas lebih tinggi dengan biaya sama (Kolom H) atau efektivitas yang sama dengan biaya lebih rendah (Kolom D), dan efektivitas lebih tinggi dengan biaya lebih rendah (Kolom G), pasti terpilih sehingga tak perlu dilakukan perhitungan ICER.

b. Kolom C, B, dan F (Posisi Didominasi)

Jika sebuah intervensi kesehatan memiliki efektivitas lebih rendah dengan biaya sama (Kolom B) atau efektivitas sama dengan biaya

lebih tinggi (Kolom F), terlebih jika memiliki efektivitas lebih rendah dengan biaya lebih tinggi (Kolom C), tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternatif, sehingga tak perlu dilakukan perhitungan ICER.

c. Kolom E (Posisi Seimbang)

Sebuah intervensi kesehatan yang menawarkan efektivitas dan biaya yang sama (Kolom E) masih mungkin untuk dipilih jika lebih mudah didapatkan dan/atau cara pemakaiannya lebih efisien, yang membuat kategori ini memiliki faktor lain yang perlu dipertimbangkan di samping biaya dan hasil pengobatan, misalnya kebijakan, ketersediaan, aksesibilitas, dan sebagainya.

d. Kolom A dan I (Posisi yang Memerlukan Perhitungan ICER)

Jika suatu intervensi kesehatan yang memiliki efektivitas yang lebih rendah dengan biaya yang lebih rendah pula (Kolom A) atau, sebaliknya, yakni efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih tinggi, untuk melakukan pemilihan perlu dilakukan perhitungan ICER.

2.3 Biaya

Menurut Andayani tahun 2013 kategori biaya dapat dikelompokkan menjadi 4, yaitu :

Tabel 2.5 Perbandingan Jenis Biaya

Tipe Kategori Biaya	Contoh
Biaya Langsung Medis (<i>Direct Medical Cost</i>)	Pengobatan, monitoring terapi, administrasi terapi, konsultasi dan konseling pasien, tes diagnostik, rawat inap, kunjungan dokter, kunjungan di unit gawat darurat, kunjungan medik ke rumah, jasa mabulan, jasa perawat.

Biaya Langsung Non-Medis (<i>Direct Non-Medical Cost</i>)	Transportasi untuk maskapai, rumah sakit (bis,taxi), bantuan non-medik karena keadaan pasien, tinggal dipenginapan untuk pasien atau keluarga jika perawatannya diluar kota, jasa pelayanan untuk anak-anak pasien.
Biaya Tidak Langsung (<i>Inderect Cost</i>)	Produktivitas pasien yang hilang, produktivitas dari <i>caregiver</i> yang tidak terbayarkan, produktivitas yang hilang karena mortalitas Dini.
Biaya Tak Terduga (<i>Intangible Cost</i>)	Nyeri, lemah, cemas.

Sumber : Andayani 2013

2.3.1 Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan pasien terkait jasa pelayanan medis untuk memberikan terapi, mencegah atau mendeteksi suatu penyakit, misalnya biaya obat, tes diagnostik, kunjungan dokter, kunjungan ke unit gawat darurat, atau biaya rawat inap.

2.3.2 Biaya Langsung Non-Medis (*Direct Non-Medical Cost*)

Biaya langsung non medis adalah biaya yang dikeluarkan pasien tidak terkait langsung dengan pelayanan medis, seperti makan, transportasi pasien ke rumah sakit dll.

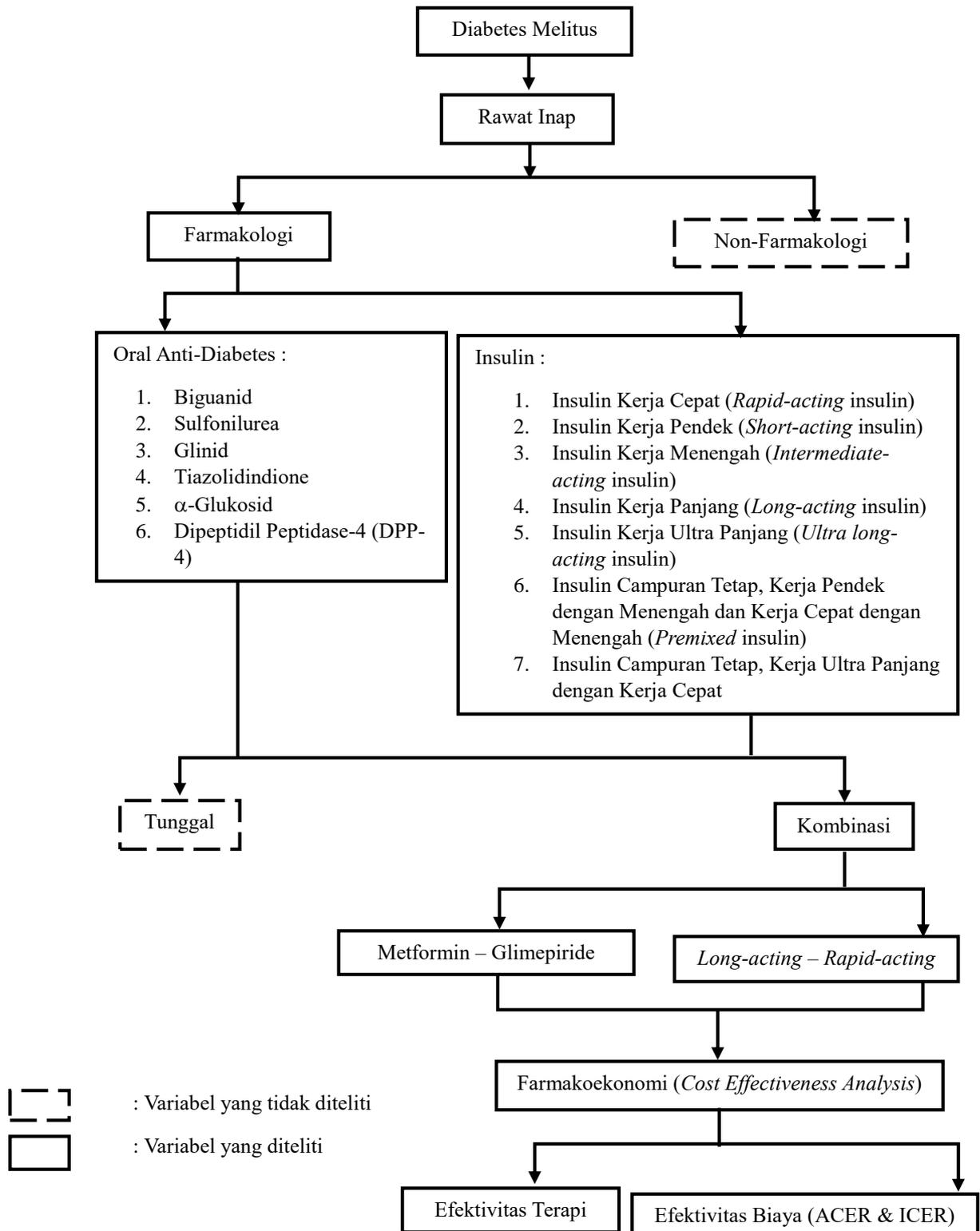
2.3.3 Biaya Tidak Langsung (*Inderect Cost*)

Biaya tidak langsung adalah biaya yang disebabkan hilangnya produktivitas karena penyakit atau kematian yang dialami pasien. Contoh pada kemoterapi biaya tidak langsung disebabkan waktu pasien tidak bisa bekerja untuk mendapatkan terapi atau produktivitas berkurang karena pengaruh penyakit atau terapi yang diterima.

2.3.4 Biaya Tak Terduga (*Intangible Cost*)

Dalam biaya ini yang termasuk, antara lain biaya untuk nyeri, cemas, sakit atau lemah terjadi karena penyakit atau terapi suatu penyakit.

2.4 Kerangka Konseptual



Gambar 2.2 Kerangka Konseptual

2.5 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efektivitas biaya (*cost effectiveness*) antara kombinasi oral Metformin – Glimepiride dengan kombinasi insulin *Long-Acting - Rapid-Acting*.

2.6 Penelitian Terdahulu

Tabel 2.6 Penelitian Terdahulu

No.	Judul	Peneliti	Tahun	Hasil Penelitian
1.	Analisis Efektivitas Biaya Pengobatan Pasien Diabetes Tipe 2 Dengan Terapi Glibenklamid Dan Metformin Pasien Bpjs Rawat Inap Di Rsud Sukoharjo Tahun 2017	Ariawan, dkk	2012	Analisis efektivitas antidiabetes rawat inap di RSUD Sukoharjo menunjukkan bahwa terapi Metformin lebih <i>cost-effective</i> dengan nilai persentase efektivitas terapi sebesar 90,63%, sedangkan Glibenklamid sebesar 70%. Nilai ACER Metformin Rp. 31.132,- lebih <i>cost-effective</i> dibandingkan dengan Glibenklamid Rp. 44.280,-.
2.	Analisis Biaya – Efektifitas Penggunaan Antidiabetes Pada Rawat Jalan Tipe 2 Diabetes Melitus	Artini, dkk	2023	Analisis efektivitas biaya antidiabetes pada penderita diabetes melitus tipe 2 di rawat jalan RSUP Dr. Moewardi menunjukkan bahwa nilai ACER Insulin Analog (Basal) + Insulin Analog (Prandial/Premixed) Rp. 13.802,- lebih rendah dibandingkan Insulin Analog (Basal/Prandial/Premixed) Rp. 18.356,-. Sehingga pada

				<p>kombinasi Insulin Analog (Basal) + Insulin Analog (Prandial/Premixed) lebih efektif dan lebih hemat biaya dibandingkan Insulin Analog (Basal/Prandial/Premixed)</p>
--	--	--	--	--