

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) adalah salah satu penyakit degeneratif yang paling umum ditemukan pada masalah kesehatan dan penyebab tertinggi dari angka kematian dan kesakitan secara global (Prasetyani and Sodikin, 2017). *Internasional Diabetes Federation*(IDF) tahun 2019 menunjukkan sebanyak 463 juta kasus DM yang diderita oleh orang produktif dengan rentang usia 20 –79 tahun. Jumlah penderita tersebut mengalami peningkatan sebanyak 425 juta jiwa pada tahun 2017 (Simon *et al.*, 2019). Definisi usia produktif adalah usia dimana individu dapat bekerja dan membiayai kehidupannya sendiri yang mencakup rentang usia 15 –64 tahun. Banyaknya kasus DM yang diderita pada kelompok usia produktif dapat menghambat produktivitas seseorang (Petersmann *et al.*, 2019).

Diabetes mellitus adalah kondisi medis yang ditandai oleh peningkatan kadar gula (glukosa) dalam darah. Glukosa adalah sumber utama energi bagi tubuh, dan kadar glukosa dalam darah biasanya diatur oleh hormon insulin, yang diproduksi oleh pankreas. Pada penderita diabetes, tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes Mellitus tipe 1 dimana penyakit ini Pada orang yang biasanya mengidap penyakit diabetes tipe 1 terjadi hiperglikemia yang ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia dan pandangan kabur. Kadar gula darah normal pada saat puasa pada umumnya di kisaran <126 mg/ dl, sedangkan pada saat tidak puasa di kisaran <200 mg/dL (Lestari *et al.*, 2021).

Menurut data kemenkes pada tahun 2016 di jelaskan bahwa penderita diabetes mencapai sebesar 8,4 juta penderita dan akan diprediksi akan

meningkat sebanyak 21,3 juta penderita. Diabetes mellitus tipe 2 akan mengalami peningkatan kasus hingga ditemukannya sebesar 5,7% dari hampir keseluruhan penduduk Indonesia yang mengalami diabetes tipe 2 (Soelistijo, 2021).

Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan kadar gula darah sebagai berikut:

1. Gula darah puasa > 126 mg/dl
2. Gula darah 2 jam > 200 mg/dl
3. Gula darah acak > 200 mg/dl.
4. HbA1c > 6,5%

Ada pun jenis diabetes mellitus yang kita ketahui ada 3 yaitu:

Diabetes Tipe 1:

Diabetes tipe 1 terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Penderita diabetes tipe 1 memerlukan insulin eksogen (insulin yang diberikan dari luar tubuh) untuk mengatur kadar glukosa darah mereka. Diabetes tipe 1 biasanya muncul pada usia muda dan tidak dapat dicegah. Ini juga dikenal sebagai diabetes autoimun atau diabetes awal (Petersmann *et al.*, 2019).

Diabetes Tipe 2:

Diabetes tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang paling umum. Pada diabetes tipe 2, tubuh menghasilkan insulin, tetapi sel-sel tubuh tidak meresponsnya dengan baik (resistensi insulin). Seiring berjalannya waktu, pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin untuk mengatasi resistensi ini. Diabetes tipe 2 sering kali terkait dengan obesitas dan pola makan tidak sehat. Ini dapat dikelola dengan perubahan gaya hidup, diet seimbang, olahraga teratur, dan, dalam beberapa kasus, obat-obatan atau insulin (Petersmann *et al.*, 2019).

Diabetes gestasional:

Diabetes gestasional adalah kondisi hiperglikemia kronis pada ibu hamil, yang sebelum kehamilannya tidak pernah terdiagnosa diabetes melitus. Diabetes gestasional umumnya muncul pada usia kehamilan minggu ke-24. Diabetes gestasional terjadi akibat peningkatan hormon-hormon kehamilan seperti kortisol, human placental lactogen, estrogen, dan progesteron yang dapat meningkatkan resistensi insulin dan mengganggu fungsi sel- β pankreas. Selain itu, terdapat keterlibatan hormon turunan jaringan adiposa yang mempengaruhi kontrol gula dalam darah (Nuraisyah, 2018).

Gejala diabetes meliputi sering buang air kecil, haus yang berlebihan, kelaparan berlebihan, kelelahan, luka sulit sembuh, dan penglihatan kabur. Jika tidak diobati, diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, masalah mata, dan masalah saraf. Pengelolaan diabetes melibatkan pemantauan teratur kadar glukosa darah, pengaturan diet, olahraga teratur, dan penggunaan obat-obatan atau insulin sesuai petunjuk dokter (Petersmann *et al.*, 2018).

Faktor yang dapat menyebabkan atau meningkatkan risiko seseorang mengembangkan penyakit ini. Berikut adalah beberapa faktor penyebab atau risiko yang telah diidentifikasi dalam pengembangan diabetes mellitus (Lestari *et al.*, 2021).

- a) Faktor Genetik: Ada kecenderungan genetik dalam diabetes tipe 1 dan tipe 2. Jika ada riwayat diabetes dalam keluarga, risiko seseorang untuk mengembangkan penyakit ini meningkat.
- b) Autoimun (Diabetes Tipe 1): Pada diabetes tipe 1, sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel penghasil insulin di pankreas. Faktor yang memicu reaksi autoimun ini belum sepenuhnya dipahami, tetapi faktor genetik dan lingkungan mungkin berperan.
- c) Resistensi Insulin (Diabetes Tipe 2): Diabetes tipe 2 sering kali terkait dengan resistensi insulin, di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin

dengan baik. Resistensi insulin dapat dipicu oleh obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan faktor genetik.

- d) Obesitas: Orang yang kelebihan berat badan atau obesitas memiliki risiko lebih tinggi mengembangkan diabetes tipe 2. Lemak tubuh, terutama di sekitar perut, dapat menyebabkan resistensi insulin..
- e) Gaya Hidup dan Pola Makan: Pola makan tinggi lemak dan gula, serta konsumsi minuman bersoda dan minuman manis lainnya, telah terkait dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2.

Patofisiologi diabetes melitus terbagi menjadi dua yakni diabetes melitus tipe I dan diabetes melitus tipe II. Keduanya merupakan keadaan dengan kadar gula darah yang tinggi dalam darah. Akan tetapi, patofisiologi antar keduanya berbeda. Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat kerusakan dari sel β pankreas itu sendiri sehingga produksi insulin oleh sel β pankreas terganggu. Sedangkan Pada diabetes tipe II, terjadi akibat adanya kerusakan atau gangguan reseptor dari insulin sehingga fungsi insulin menjadi terganggu. Pada dasarnya, hormon insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas berjumlah normal atau meningkat dalam tubuh, namun akibat reseptor insulin resisten atau terganggu pada permukaan sel menyebabkan glukosa yang seharusnya masuk ke dalam sel menjadi lebih sedikit (Lestari *et al.*, 2021). Berikut patofisiologi dari diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2 yaitu:

Diabetes tipe 1:

- 1) Autoimunitas: Penderita diabetes tipe 1 mengalami serangan autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel-sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Karena kerusakan ini, produksi insulin menurun secara signifikan atau bahkan berhenti sama sekali.
- 2) Ketidakmampuan Produksi Insulin: Kekurangan insulin adalah ciri khas diabetes tipe 1. Insulin adalah hormon yang memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai energi. Tanpa

insulin yang cukup, glukosa tetap berada di dalam darah dalam jumlah tinggi, menyebabkan hiperglikemia (kadar gula darah tinggi).

Diabetes mellitus tipe 2:

- 1) Resistensi Insulin: Penderita diabetes tipe 2 umumnya mengalami resistensi insulin, di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan efektif. Seiring waktu, pankreas merespons dengan memproduksi lebih banyak insulin untuk mengkompensasi resistensi ini.
- 2) Penurunan Produksi Insulin: Seiring berjalannya waktu, pankreas pada penderita diabetes tipe 2 tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi resistensi insulin. Akibatnya, kadar glukosa darah tetap tinggi karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel-sel tubuh dengan baik.

Faktor risiko terjadinya DM tipe II terdiri dari dua yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi (Rovy, 2018). Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur, jenis kelamin, dan faktor keturunan (Ujani, 2016). Faktor risiko DM akan sering muncul setelah usia ≥ 45 tahun. Faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi adalah faktor pola makan, kebiasaan merokok, obesitas, hipertensi, stress, aktifitas fisik, alcohol dan lain sebagainya. Adanya kaitan obesitas dengan kadar glukosa darah dimana $IMT > 23$ dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah. Pergeseran zaman juga menyebabkan pergeseran pola makan masyarakat, dimana pola makan masyarakat yang alami berubah menjadi modern. Sebagian besar pola makan modern banyak mengandung tinggi lemak, tinggi gula dan garam. Tidak hanya itu saja makanan cepat saji baik dalam bentuk kaleng maupun yang ditawarkan di berbagai outlet makanan juga semakin menjamur karena tingginya minat makan masyarakat dengan makanan cepat saji yang dapat meningkatkan kadar gula darah. Risiko lain penyebab kejadian diabetes mellitus adalah kurang aktivitas fisik. Gibney menyatakan bahwa aktivitas fisik yang rendah dapat berisiko peningkatan berat $> 5\text{kg}$ dan memiliki risiko untuk mengidap diabetes mellitus, Obesitas adalah faktor predisposisi dimana insulin mengalami resistensi, sehingga seseorang dengan obesitas ada

resiko mengalami kejadian diabetes mellitus (Sudargo, Freitag, Kusmayanti, & Rosiyani, 2018). Tidak hanya obesitas, penyakit tekanan darah tinggi juga dapat menyebabkan resistensi insulin, sehingga orang yang menderita hipertensi memiliki risiko menderita diabetes mellitus (Fitriani Nasution, Andilala, n.d.).

Komplikasi DM Tipe 2 dibagi menjadi komplikasi akut dan kronis. Komplikasi akut meliputi hipoglikemia dan hiperglikemia. Sedangkan komplikasi kronis meliputi komplikasi mikrovaskular (karena kerusakan pembuluh darah kecil) dan makrovaskular (karena kerusakan pembuluh darah yang lebih besar). Komplikasi mikrovaskular meliputi kerusakan mata (retinopati) yang menyebabkan kebutaan, ginjal (nefropati) yang menyebabkan gagal ginjal, Penyakit Pembuluh Darah Perifer, dan saraf (neuropati) yang mengarah pada impotensi dan gangguan kaki diabetic, Komplikasi makrovaskular meliputi penyakit jantung kongestif, gagal ginjal kongestif, stroke, hipertensi, hiperlipidemia, serangan jantung, penyakit arteri koroner. Pasien DM Tipe 2 biasanya mengalami hiperglikemia, hiperlipidemia dan resistensi insulin, dimana hal ini merupakan faktor risiko komplikasi makrovaskular (kardiovaskular dan serebrovaskular) (Regina *et al.*, 2021).

2.2 Terapi Diabetes Melitus

Terapi diabetes mellitus sebagai berikut:

Pengobatan yang dapat dilakukan untuk penderita diabetes melitus yaitu dengan terapi insulin, mengonsumsi obat diabetes, mencoba pengobatan alternatif, menjalani operasi dan memperbaiki pola hidup sehat dengan memakan makanan yang bergizi atau sehat, olahraga.

1. Terapi Secara Non Farmakologi:

- a) Diet Sehat: Makan makanan sehat, kaya serat, rendah lemak, dan rendah gula.
- b) Olahraga Teratur: Aktivitas fisik membantu mengontrol kadar gula darah.
- c) Mengatur pola makan dan pola hidup

2. Terapi Secara Farmakologi:

a) Biguanin: Metformin

Cara kerja obat golongan ini untuk menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin sehingga tubuh dapat menggunakan insulin dengan lebih efektif.

b) *Sulfonylurea*: Glimepiride, Glibenclamide

Obat golongan *sulfonylurea* bekerja dengan cara meningkatkan jumlah insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas. Obat ini dapat membantu menurunkan kadar gula darah yang tinggi pada penyandang DM tipe 2.

c) Meglitinide: Repaglinide, Nateglinide

glinides memiliki mekanisme kerja yang berfungsi meningkatkan jumlah insulin yang disekresikan ke dalam darah, sehingga *uptake* glukosa (*postprandial*) di dalam tubuh juga akan meningkat.

d) Thiazolidinediones: Glitazone

Thiazolidinedione bekerja meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin melalui interaksi dengan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ).

e) Inhibitor DPP-4: Vildagliptin, Alogliptin

DPP-4 *inhibitor* bekerja dengan cara mencegah breakdown incretin yang berfungsi untuk membantu proses sekresi insulin dan mengatur proses gluconeogenesis.

f) Agonis reseptor GLP-1: Albiglutide, Dulaglutide

Obat golongan *glucagon like peptide-1 receptor agonist* (GLP-1 *agonist*) bekerja dengan menyerupai kerja hormon *incretin* di dalam tubuh.

g) Inhibitor SGL2: Dapagliflozin, Canagliflozin

SGLT-2 *inhibitor* bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal.

h) Inhibitor alfa-glukosidase: Acarbose, Miglitol

alpha-glucosidase bekerja di usus untuk menunda penyerapan karbohidrat dari makanan. Efek ini membantu mengendalikan lonjakan gula darah setelah makan.

i) Terapi insulin

penderita diabetes tipe 2 membutuhkan terapi insulin untuk dapat mencapai target pengobatan.

2.3 Cost-Effectiveness Analysis

2.3.1 Definisi

Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas-biaya adalah metode manajemen guna menilai efektivitas dari suatu program atau intervensi dengan membandingkan nilai biaya (*cost*) dengan *outcome* yang dihasilkan. CEA merupakan metode evaluasi ekonomi yang dapat digunakan untuk pengambilan keputusan dalam memilih alternatif terbaik (Laumba *et al.*, 2017).

2.3.2 ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*)

ACER diperhitungkan untuk setiap terapi peluang dan perbandingan telah diperoleh dari variasi relatif antara obat baru dan obat pembanding. Hasil tersebut ditafsirkan sebagai nilai bersama sesuai dengan satuan efektivitas atau harga umum yang diperlukan untuk menuai tujuan penyembuhan (dalam tahap gula darah). Perhitungan ini digunakan (Marzuk *et al.*, 2023).
rumus :

$$\text{ACER} = \frac{\text{Rata-Rata Biaya Medik}}{\text{Efektivitas (\%)}}$$

2.3.3 ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)

ICER didefinisikan karena perbedaan antara harga dari dua terapi peluang dan perbedaan efektivitas antara alternatif. Hasil ICER menunjukkan biaya yang diperlukan untuk memperoleh ledakan untuk satu unit hasil relatif (penurunan kadar gula darah) untuk evaluasi, yaitu terapi peluang dengan biaya ACER terendah. Perhitungan ini digunakan (Marzuk *et al.*, 2023).
rumus:

$$\text{ICER} = \frac{\Delta \text{Biaya}}{\Delta \text{Efektivitas}}$$

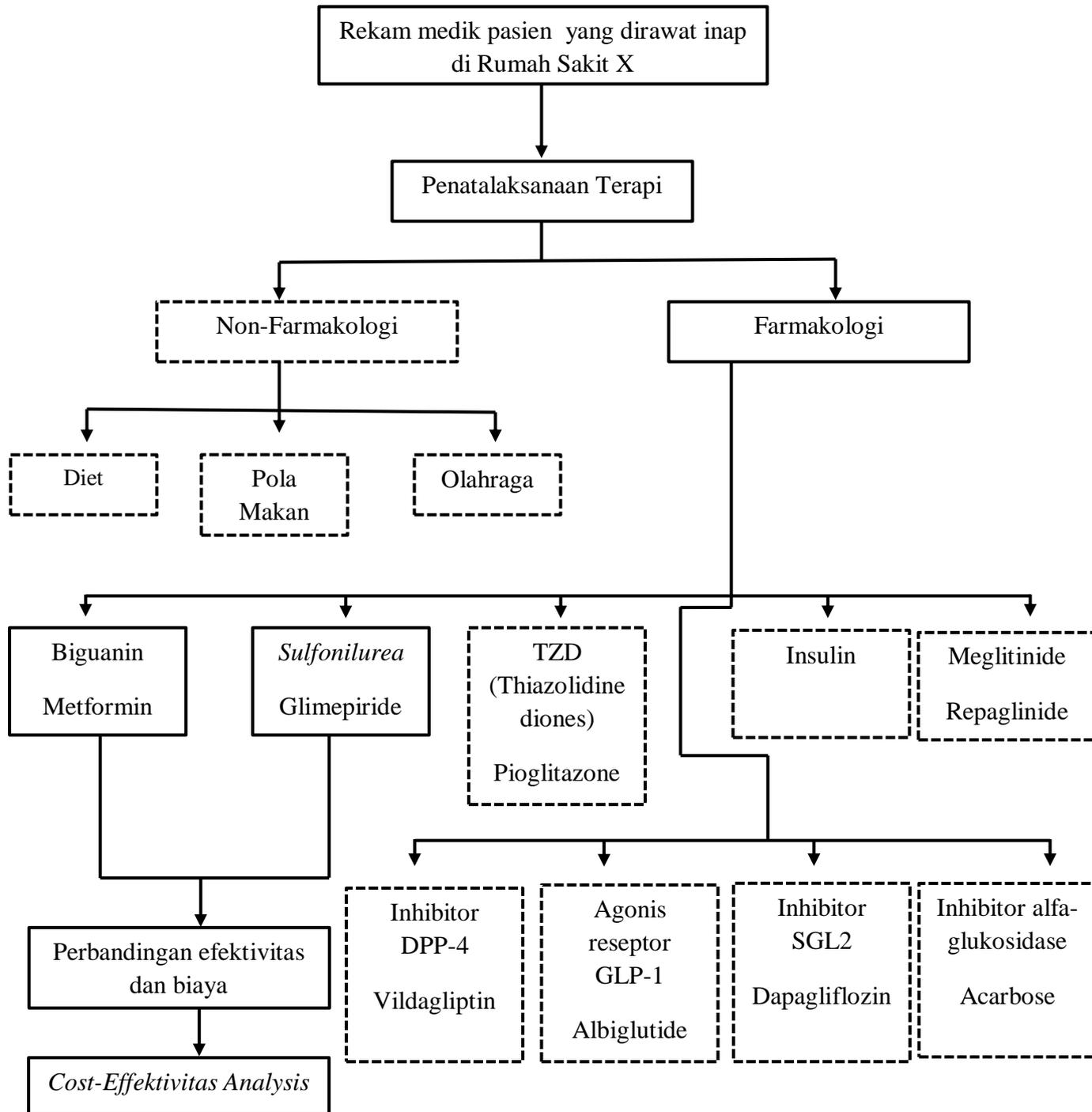
$$= \frac{\text{Biaya Terapi Yang Dibandingkan} - \text{Biaya Terapi Pembanding}}{\text{Efektivitas Terapi Yang Dibandingkan} - \text{Efektivitas Terapi Pembanding}}$$

Keterangan:

Biaya : Rata-rata biaya terapi/ rata-rata biaya medik langsung.

Efektivitas : *Outcome* (efek) terapi obat/ lama hari rawat inap.

2.4 Kerangka Konseptual



Keterangan:

- : Di teliti
 - - - - - : Tidak di teliti

2.5 Hipotesa Penelitian

Hipotesa dalam penelitian ini adalah terapi metformin memiliki efektivitas terapi lebih *cost effective* dari pada obat glimepiride.

2.6 Penelitian terdahulu

No	Judul	Peneliti	Tahun	Desain Penelitian	Hasil
1	Analisis Efektivitas Biaya Terapi Metformin Dan Glimpiride Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Dr. Darsono Pacitan Tahun 2019	Rafie Hayunda Marzuk, RA Oetari, Inaratul Rizkhy Hanifah	2023	penelitian deskriptif-observasional	Menurut penelitian tersebut bahwa hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa metformin lebih <i>cost-effective</i> di bandingkan dengan glimepiride
2	Analisis Efektivitas Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Peserta BPJS DI RSUD Bumayu 2020	Esa Nurul Jannah, AzizIsmunandar, Luthfi Hidayat Maulana	2021	Observasional	Menurut penelitian tersebut terapi metformin mempunyai efektivitas dan biaya lebih tinggi daripada terapi pioglitazon yang mempunyai efektivitas dan biaya lebih rendah.
3	Analisis Efektivitas Biaya (<i>Cost Effectiveness</i>) ,Penggunaan Antidiabetes Oral Kombinasi Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Jalan Di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin	Nazhipah Isnani, Mulyani, Muhammad Zaini, Muhammad Arif Riyadi	2021	Observasional-Retrospektif	Menurut penelitian tersebut pengobatan yang paling <i>cost effective</i> adalah kombinasi Glimpiride dan Metformin