

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian dari (Sapti, 2019) dengan judul “Analisis Efektifitas Biaya Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Dm Tipe 2 Peserta Prolanis Di Klinik Gracia Periode April-Oktober 2019 *Cost Effectiveness Analysis Of Oral Antidiabetic On Dm Type 2 Patients At Gracia Clininc On April-October 2019*” yang memiliki tujuan untuk mengetahui efektifitas biaya pada pasien DM tipe 2 Prolanis di Klinik Gracia, memiliki persamaan dalam meneliti efektifitas biaya untul DM tipe 2 namun juga memiliki perbedaan peneliti terdahulu memfokuskan pada prolanis. Didapatkan hasil bahwa sulfonilurea memiliki keefektifan untuk menurunkan kadar HbA1C sebesar 60% dan memiliki nilai ACER dengan metode ICER sebesar Rp. 11.162.

Penelitian yang dilakukan oleh (Lubis, 2018) dengan judul “Analisis *Cost-Effectivenees* Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Peserta Bpjs Di RSUD Haji Medan” bertujuan untuk mengetahui *cost effectiveness* antidiabetic oral pasien DM tipe 2 di RSU Haji Medan, memiliki persamaan untuk meneliti efektifitas biaya antidiabetes oral pada pasien DM tipe 2 didapatkan hasil bahwa antidiabetik oral dengan menggunakan kombinasi yang paling *cost effective* adalah golongan biguanid dan sulfanilurea dengan nilai efektifitas sebesar 16,66% dan biaya sebesar Rp. 83.568.

Penelitian yang dilakukan oleh (Isnani *et al.*, 2021) dengan judul “Analisis Efektivitas Biaya (Cost-Effectiveness) Penggunaan Antidiabetes Oral Kombinasi Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe Ii Rawat Jalan Di Rsud Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin” yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas biaya antidiabetes oral kombinasi di RSUD Banjarmasin memiliki persamaan dalam meneliti efektivitas biaya pada DM tipe 2 obat oral antidiabetes. Didapatkan hasil bahwa kombinasi obat antara metformin dan glimepiride adalah obat antidiabetes yang paling *cost effective* dengan perolehan nilai ACER terkecil yaitu ±Rp 1.252,00.

Penelitian yang dilakukan oleh (Yuswantina & Dyahariesti, 2018) dengan judul “Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antidiabetes Oral Tunggal Dan Kombinasi Pada Pasien Bpjs Penderita Diabetes Millitus Tipe 2 Di Rumah Sakit X” memiliki persamaan untuk mengetahui efektifitas biaya antidiabetes dan perbedaannya dalam obat oral atau tunggal yang akan diteliti. Didapatkan hasil bahwa terapi kombinasi oral yang memiliki efektifitas terbesar pada DM tipe 2 adalah glimepiride dan metformin sebesar (100%) dengan nilai ACER sebesar 2.741,85. Sedangkan total biaya pada oral tunggal adalah golongan biguanid sebesar Rp. 509.169,87 dan memiliki efektifitas sebesar 59,26%.

Penelitian dari (Aryani *et al.*, 2016) dengan judul “Cost Effectiveness Analysis (CEA) Program Pengelolaan Penyakit Kronis (PROLANIS) Diabetes Melitus Tipe 2 Peserta JKN di Kota Serang Banten” memiliki persamaan untuk mengetahui efektifitas biaya pada pasien DM tipe 2 namun perbedaannya adalah hanya peneliti terdahulu hanya memfokuskan pada penyakit kronis. Didapatkan hasil bahwa golongan biguanid dan sulfanilurea memiliki *cost effectiveness* yang paling baik dengan rata-rata biaya total sebesar Rp. 237.499,44 dan nilai kadar glukosa mencapai 55,56% dibandingkan dengan pengobatan lain yang harganya mencapai Rp. 427.499,00.

Penelitian dari

Penelitian dari (Laoh & Tampongangoy, 2015) dengan judul “Quality of Life of Patients with Diabetes Mellitus in a Nigerian Teaching Hospital” didapatkan hasil bahwa pasien diabetes mellitus memiliki kualitas hidup dengan kategori baik yaitu sebesar (63,3%) pada 19 orang responden dan sebesar (36,7%) pada 11 orang responden.

Penelitian dari (Nahdiyah, 2019) dengan judul “*Cost Effectiveness Analysis* Terapi Jamu Sainifik Antihiperqlikemia Di Wisata Kesehatan Jamu Kalibakung Dan Terapi Kombinasi Antihiperqlikemia Konvensional Dipuskesmas Kalibakung” didapatkan hasil bahwa terapi kombinasi antihiperqlikemia konvensional sebesar (61,29%) dengan total biaya Rp. 375.251 dan terapi jamu saintifik mencapai (68,75%) dengan total biaya Rp. 336.354 dan nilai ICER Rp. -8.240/pasien.

B. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang disebabkan karena peningkatan kadar gula darah sewaktu melebihi kadar normal yaitu ≥ 200 mg/dl dan kadar gula darah puasa yang dimiliki ≥ 126 mg/dl (Hestiana, 2017).

Tabel 2.1 Kadar tes laboratorium darah untuk prediabetes dan diabetes melitus :

Kategori	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	> 6,5	> 126 mg/dL	> 200 mg/dL
Pradiabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Menurut (Widodo, 2017) klasifikasi penyakit DM berdasarkan etiologinya dibagi menjadi 5 yaitu :

- Diabetes Melitus tipe 1 : diakibatkan karena defisiensi insulin absolut akibat destruksi tubuh pada sel beta pankreas.
- Diabetes Melitus tipe 2 : diakibatkan oleh berbagai macam faktor yaitu adanya resistensi insulin yang mendominasi serta defisiensi insulin hingga terjadinya defek pada sekresi insulin perdominan.
- Diabetes tipe lain : diakibatkan dari defek pada genetic sebagai fungsi sel beta, defek genetik dari kerja insulin, penyakit dari eksokrin pada pankreas, endokrinopati, bahan kimia alam atau obat, imunologi, infeksi dan sindroma pada genetick lainnya.
- Diabetes Gestasional : diakibatkan karena kehamilan
- Pra-diabetes : diakibatkan karena IGT (*Impaires Glucose Tolerance*) dan IFG (*Impaired Fasting Glucose*).

Patofisiologi terjadinya kasus DM tipe 2 disebabkan oleh dua faktor utama secara genetik yaitu sel beta pankreas mengalami defek fungsi dan terjadinya resistensi insulin pada tubuh. Resistensi insulin adalah terjadi ketika seseorang mengalami berat badan *overweight* atau obesitas, dimana hal ini menyebabkan kurang optimalnya kerja insulin pada hati, sel otot dan lemak sehingga kompensasi dan produksi insulin dari sel beta pankreas meningkat. Jika sel beta pankreas tidak mencukupi produksi insulin untuk mengkompensasi meningkatnya resistensi

insulin maka tubuh akan meningkatkan produksi glukosa darah, yang mana dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemik kronik. Sel beta pankreas akan semakin rusak akibat terjadinya hiperglikemika kronik pada DM tipe 2 karena pada sisi lain akan terjadi keparahan, hal tersebut menyebabkan semakin progresifnya DM tipe 2. Secara molekuler beberapa faktor yang dapat menyebabkan resistensi pada insulin tubuh yaitu adanya perubahan dari *protein B kinase, mutase reseptor substrate* dari protein insulin, meningkatnya protein IRS akibat fosforilasi serin, fosfatidilinositol kinase 3, protein C kinase dan mekanismenya dari inhibisi transkripsi molekuler pada gen insulin reseptor.

Selain itu disebabkan karena adanya disfungsi pada sel beta pankreas karena insulin tidak dapat diproduksi untuk kompensasi adanya meningkatnya resistensi insulin karena tersisa sel beta pankreas normal hanya 50%. Disfungsi yang terjadi pada sel beta pankreas disebabkan karena adanya kombinasi dari faktor genetik serta lingkungan. Kualitas dan jumlah dari sel beta pankreas disebabkan adanya proses kelangsungan hidup dan regenerasi. Kemampuan adanya adaptasi sel beta atau kegagalan dari kompensasi sehubungan beban metabolik serta proses dari apoptosis sel tubuh. Pada kasus DM tipe 2 sel beta pankreas dapat menghasilkan lebih banyak reactive oxygen species (ROS) akibat terpajannya sel, sehingga hal ini dapat menyebabkan kerusakan sel beta pancreas. Hiperglikemik kronik dapat menyebabkan sekresi insulin pada satu sisi dan rusaknya sel beta gradual tubuh. Disisi lain adanya pengaruh lingkungan walaupun tidak dominan meliputi peningkatan nafsu makan sehingga menyebabkan obesitas karena kurang melakukan aktivitas fisik.

Mekanisme terjadinya DM tipe 2 adalah terjadinya hyperinsulinemia dimana insulin pada tubuh sehingga glukosa tidak dapat memasuki jaringan karena terjadi resistensi insulin. Hal ini akan menyebabkan defisiensi *relative* insulin yang mana terjadi karena reseptor insulin tidak aktif karena dianggap tingginya kadar insulin dalam darah. Hal itu juga dapat menyebabkan berkurangnya resistensi

insulin pada sel beta pankreas yang disebabkan adanya glukosa bersama dengan bahan sekresi lain insulin sehingga tubuh mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa tubuh. Semua itu terjadi secara perlahan sehingga mengakibatkan sensitivitas reseptor glukosa berkurang. Hal ini biasa terdiagnosis setelah adanya komplikasi (Ndraha, 2014).

Gejala DM dibedakan menjadi 2 yaitu gejala akut dan kronik. Pada gejala akut yang dialami antara lain polyphagia, polydipsia, poli uria, bertambahnya nafsu makan namun berat badan turun dengan drastis dan badan mudah lelah. Gejala kronik tubuh meliputi kesemutan, kulit panas, kram, mudah mengantuk, pandangan mata kabur, gigi mudah lepas, kemampuan seksual menurun dan keguguran pada ibu hamil. (Bhatt *et al.*, 2016).

Diagnosa DM dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah. Bahan plasma darah vena digunakan untuk pemeriksaan enzimatik berdasarkan kriteria angka diagnose berbeda sesuai dengan pedoman WHO. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dari pemeriksaan glukosa darah kapiler. Diagnose DM juga dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatik berdasarkan kriteria antara lain :

- a. Gejala klasik + GDP \geq 126 mg/dl
- b. Gejala klasik GDS \geq 200 mg/dl
- c. Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl
- d. Tanpa gejala klasik + 2x pemeriksa GDS \geq 126 mg/dl
- e. Tanpa gejala klasik + 2x pemeriksa GDS \geq 200 mg/dl
- f. Tanpa gejala klasik + 2x pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO \geq 200 mg/dl

Kasus DM tipe 2 dapat dilakukan terapi dengan mengonsumsi obat oral hipoglikemik dengan diimbangi latihan aktifitas tubuh yang rutin selama beberapa waktu serta pengaturan pola makan yang sehat. Intervensi farmakologis dengan menggunakan injeksi insulin dan pemberian obat oral hipoglikemik dapat dilakukan jika kadar glukosa

belum sesuai dengan parameter yang diharapkan. Pertimbangan obat yang perlu dilakukan pada pasien DM tipe 2 antara lain riwayat penyakit atau komorbid pada pasien, obat yang digunakan sebelumnya, pemantauan kadar HbA1c, riwayat adanya hipoglikemia. Hal tersebut langsung dapat ditidak lanjuti dengan pengobatan monoterapi atau obat kombinasi dengan indikasi yang tepat.

Terapi farmakologi yang dilakukan meliputi :

a. Golongan sulfanilurea

Terapi awal pengobatan DM dapat menggunakan obat golongan ini jika pendeteksian kadar gula dalam tubuh sudah tinggi. Obat golongan sulfanilurea generasi pertama meliputi tolazamide, klorpropramid, tolbutamide dan asetoheksimid. Sedangkan obat denerasi kedua meliputi glikazid, glipizide, glikuidon, glikopiramid dan glikuidon. Generasi ketiga adalah glimepiride. Obat golongan pertama sangat jarang untuk dipakai karena adanya efek hipoglikemik yang tidak sama dengan golongan lain. Efek ini terjadi karena pengaruh antara ikatan antar obat dengan reseptor yang berada di membrane sel.

b. Meglitinid

Obat golongan ini memiliki waktu kerja yang pendek seperti golongan sulfonilurea, maka obat golongan meglitinide digunakan setelah makan. Jenis obat golongan ini meliputi glind, repaglind, nateglind. Glind digunakan dengan pengawasan ketat pada pasien usia lanjut karena dimetabolisme dan dieksresikan oleh kantong empedu maka obat ini aman dipakai penderita yang mengalami gangguan ginjal. Repaglind memiliki waktu paruh singkat dan dapat menurunkan kadar gula darah saat puasa. Sedangkan pada nateglind tidak menurunkan kadar gula darah saat puasa karena memiliki waktu paruh singkat. Repagind dan nateglind dikonsumsi setelah makan karena untuk menurunkan gula darah tubuh dengan minimalnya efek hipoglikemik.

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat golongan ini mengalami metabolisme effect pada saluran pencernaan tubuh yang mana sangat sedikit mengalami absorpsi dan bekerja di saluran pencernaan lokal. Obat golongan penghambat alfa glukosidase memiliki efek inhibisi maksimal yang dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa pada pasien setelah makan.

d. Tiazolidinedion

Obat golongan ini memiliki fungsi di plasma yang dapat menurunkan kadar asam lemak bebas dan turunya produksi gula di hepar. Fungsi lainnya adalah dapat meningkatkan kadar HDL tubuh, kadar HbA1c sebesar (1-1.5%), LDL dan efek trigliserida. Tiazolidinedion dapat dikonsumsi sebelum ataupun sesudah makan karena tidak berefek pada saluran pencernaan, hanya saja memiliki efek samping pada volume plasma, memperparah gagal jantung kongestif, meningkatnya berat badan dan edema tubuh.

e. DPP4- inhibitor

Obat golongan ini dapat disekresi di usus halus untuk merespon makanan. Jenis obat golongan DPP4-inhibitor yaitu peptida, yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa adalah GIP (*Glucose Dependent Insulinotropic Peptide*) dan GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*). Manfaat DLP-1 lebih banyak dibandingkan GIP, antara lain merangsang glukosa dan menekan sekresi glukagon pada sel beta karena sekresi insulin fase 1 sehingga sekresi insulin dapat meningkat. Namun disisi lain kedua obat tersebut memiliki kesamaan dapat menurunkan kadar gula darah.

f. SGLT-2 Inhibitor

Obat ini merupakan penghambat dari SGLT-2 yang dapat menghambat penyerapan pada glukosa tubuli distal ginjal sehingga dapat mempengaruhi SGLT-2 karena penghambatan kinerja transporter glukosa. Jenis obat golongan ini antara lain dapaglifozin, empaglifozin dan canaglifozin.

g. Biguanind

Obat ini banyak digunakan saat ini karena memiliki banyak manfaat. Jenis obat golongan ini antara lain metformin, buformin dan fenformin. Obat yang paling banyak digunakan adalah metformin karena memiliki efek antihyperglikemik yang bagus dan tidak menimbulkan terjadinya rangsang sekresi pada insulin serta tidak menyebabkan terjadinya hipoglikemia. Selain itu metformin dihati dapat menyebabkan turunnya produksi gula dan meningkatkan dari sensitivitas insulin di adiposa dan jaringan otot

Selain menggunakan terapi farmakologi, kita juga bisa menggunakan terapi non farmakologi untuk memantau kadar gula darah tubuh, yaitu dapat dilakukan dengan cara latihan fisik rutin 3-4 kali seminggu, jalan kaki kecil-kecilan, naik turun tangga, berkebun untuk bekerja dan latihan jasmani seperti senam, renang, aerobic, jogging, bersepeda serta hal lainnya sesuai dengan usia dan kondisi kebugaran tubuh. Jika terus mengalami peningkatan lebih baik dilakukan secara rutin, namun jika mengalami komplikasi intensitas aktifitas tubuh dapat dikurangi.

2. Sainifikasi Jamu

Dalam Undang-Undang No. 36 Tahun 2009 dan berdasarkan perkataan Presiden RI mengenai jamu tradisional Indonesia melalui Undang-Undang No. 29 Tahun 2004 mengenai praktik pada dokter sehingga dispesifikasikan program saintifikasi jamu yang direalisasikan dalam Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 003 Tahun 2010, yang dimaksud dengan saintifikasi jamu adalah suatu pembuktian dalam bidang ilmiah dengan melewati penelitian kesehatan berbasis pada pelayanan.

Saintifikasi jamu memiliki tujuan antara lain :

- a. Adanya landasan dari bukti ilmiah nyata (*evidence base*) melalui pelayanan Kesehatan pada penelitian tentang penggunaan jamu.

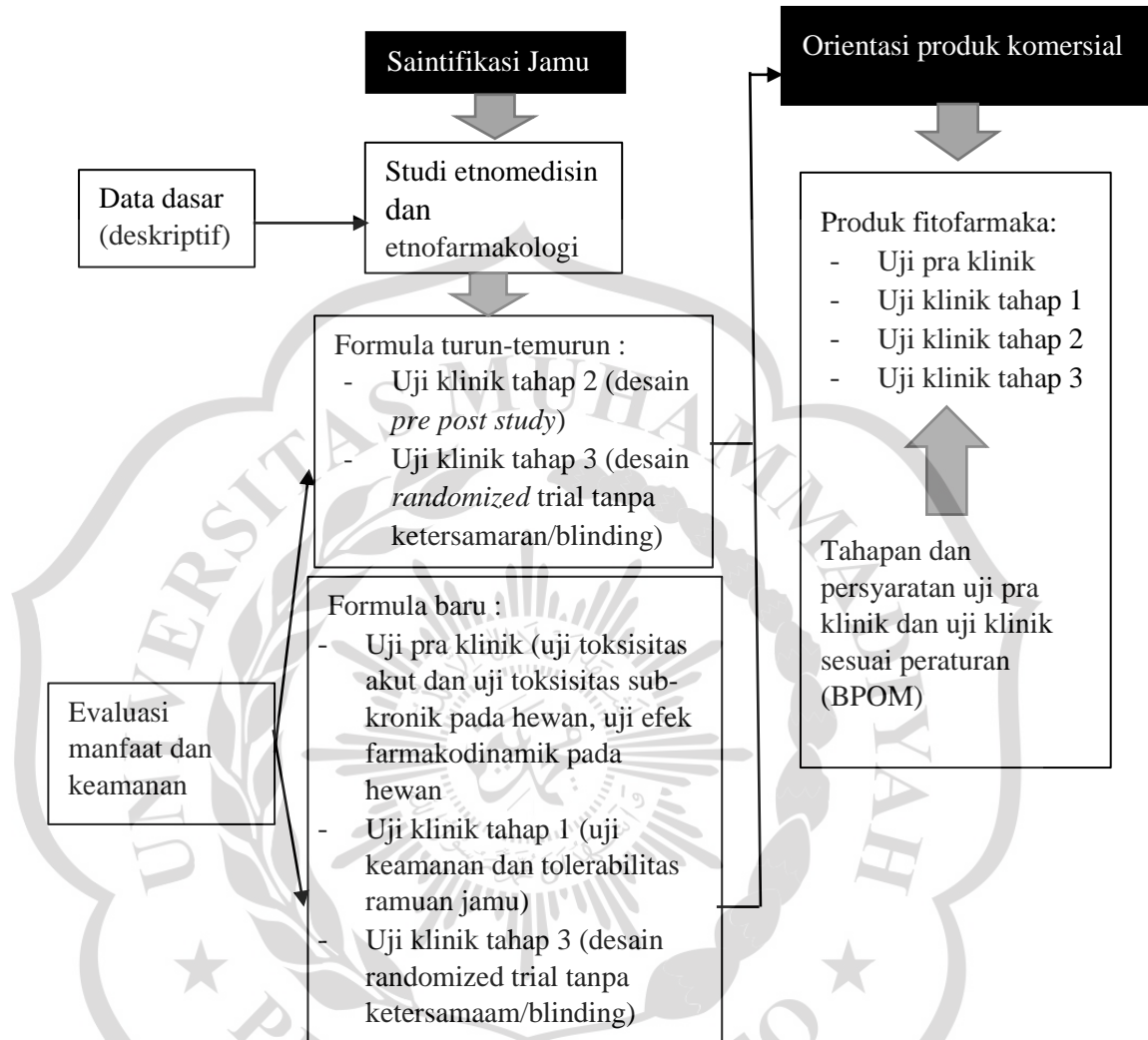
- b. Terbentuk komunitas dokter umum maupun dokter gigi ataupun tenaga medis lain dalam merealisasikan upaya preventif, promotive, kuratif dan rehabilitatif sebagai seorang peneliti professional.
- c. Memiliki pengobatan mandiri yang aman dengan adanya penyedia jamu yang sudah teruji khasiatnya secara ilmiah.

Melaui program saintifikasi jamu dapat memperoleh pelayanan Kesehatan dengan lebih mudah karena ini merupakan upaya alternatif untuk mempercepat penelitian jamu yang sudah berkembang dari sisi pelayanan (sisi hilir). Sudah diketahui bahwa banyak beredar penelitian jamu dari sisi hulu meliputi uji pra-klinik baik secara in vitro maupun in vivo pada hewan namun masih terbatas dalam uji klinik pada manusia mengenai keamanan dan khasiat jamu. Hal ini membuktikan bahwa ijin edar BPOM mengenai fitofarmaka baru mencapai enam fitofarmaka dan belum meluas (Badan POM) (Siswanto, 2013).

Komnas saintifikasi jamu telah sepakat untuk melihat keamanan uji klinik fase 2 setelah dilakukan efikasi awal tanpa adanya pembanding. Apabila dihasilkan efikasi yang baik pada fase 2 maka dilanjutkan pada uji klinik fase 3 guna mengetahui efektivitas dan keamanan sampel yang lebih besar daripada target populasi nyata dengan menggunakan desain randomized trial meskipun tidak menggunakan ketersamaan (*open randomized trial*) pada formulasi jamu yang baru bukan turun-temurun tahapan yang dilakukan cukup dengan uji pra klinik, uji klinik tahap 1, tahap 2 dan tahap 3. Jika untuk dilihat profil farmakokinetiknya tidak perlu dilakukan baik pada uji pre klinik maupun pada uji klinik fase 1. Hal ini karena banyaknya zat kimia yang terdapat dalam jamu sehingga tidak memungkinkan untuk mendeteksi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari kandungan bahan kimia pada tubuh hewan uji maupun manusia (WHO, 2005).

Bentuk sediaan jamu yang biasa dipakai adalah jamu tradisional, obat herbal terstandar, ekstrak dari tumbuhan tunggal, ramuan simplisia kering, campuran dari ekstrak tumbuhan dan bentuk sediaan lainnya yang memiliki manfaat serta keamanan jamu (Siswanto, 2013).

Berikut ini adalah tahapan saintifikasi jamu untuk mendapatkan bukti ilmiah menurut Siswanto (2013) :



Gambar 2.1 Tahapan saintifikasi jamu

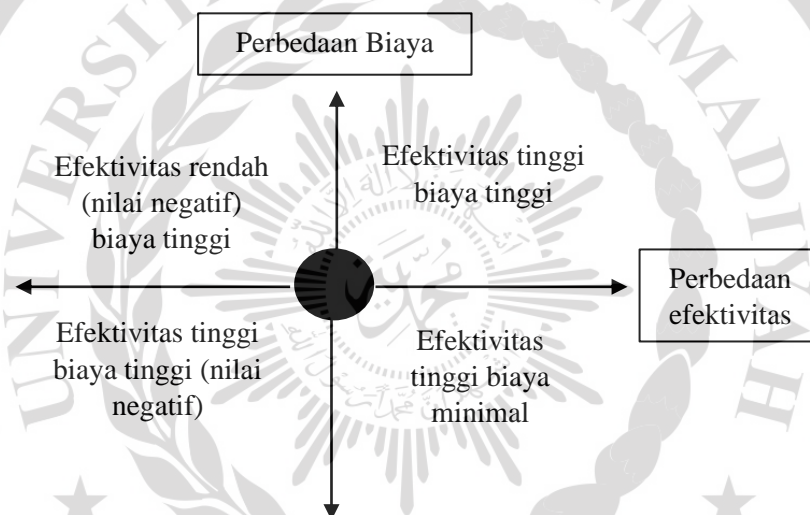
3. CEA (*Cost Effectiveness Analysis*)

Biaya (*cost*) adalah biaya yang dikeluarkan dari terapi obat dengan penawaran jasa pelayanan atau sumber daya barang, untuk dapat diketahui pembagian serta alokasi sumber dana maka diperlukan analisis ekonomi mengenai pelayanan Kesehatan. Salah satu analisis ekonometri dapat dilakukan melalui *cost effectiveness analysis* (CEA) atau analisis biaya. Analisis biaya merupakan alternatif terbaik dari sebuah evaluasi metode ekonomi yang mana berfungsi untuk mengetahui perkiraan tambahan biaya yang dikeluarkan pasien karena outcome klinik dan uang tambahan tidak

ada ukuran pasti untuk dapat menggambarkan dari outcome tersebut (Refasi *et al.*, 2018).

Metode CEA dalam mengkonversi biaya dan efektivitas bentuk rasio menggunakan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Nilai ICER diperoleh dari rasio selisih antara total biaya terapi antidiabetes terhadap selisih jumlah pasien yang gagal terapi sehingga diperoleh biaya tambahan yang dikeluarkan untuk menyelamatkan satu pasien. Jika biaya tambahan sangat rendah maka dapat digunakan sebagai terapi pilihan obat, namun jika tambahan biaya sangat tinggi maka obat tidak baik digunakan. Menurut (Ningsih & Subagijo, 2017).

Penilaian ICER dikategorikan menjadi 4 kuadran sebagai berikut :

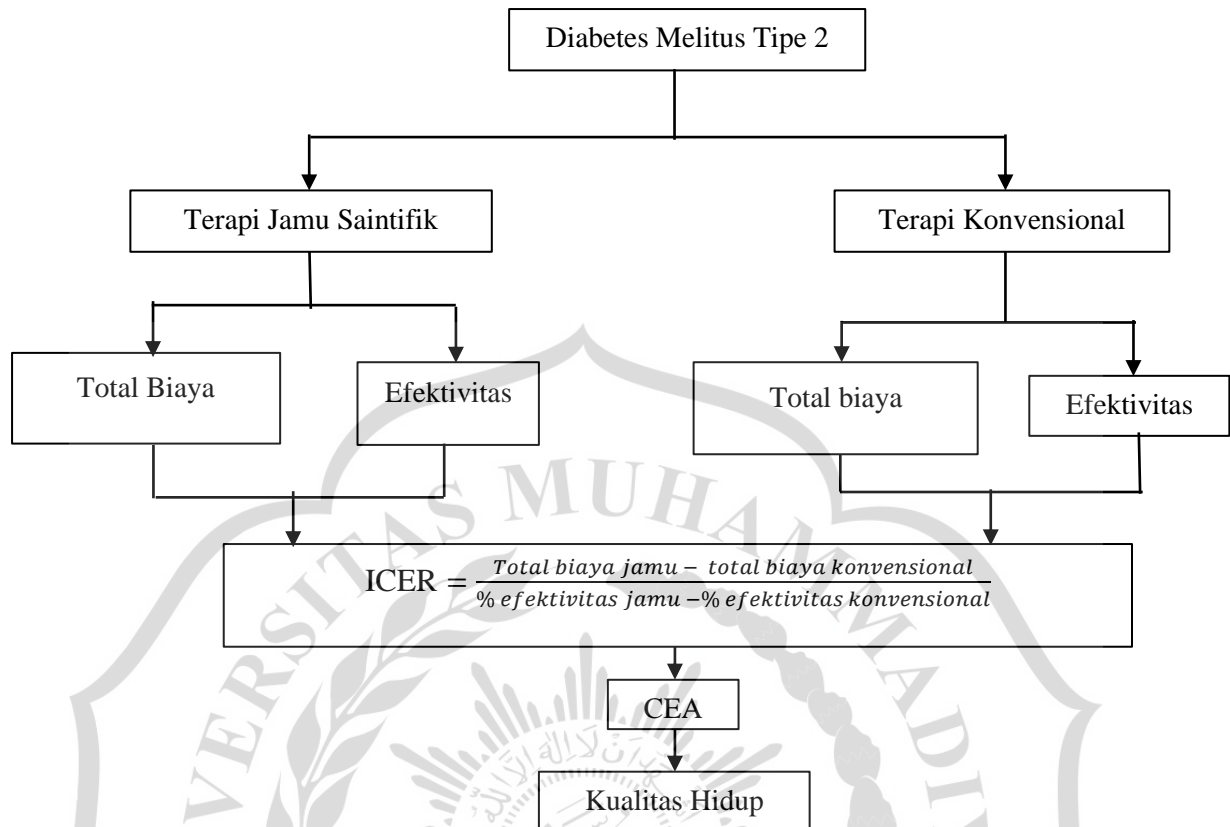


Gambar 2.2 Kuadran pembagian ICER

C. Kerangka Konsep

Cost effectiveness analysis (CEA) merupakan metode farmakoekonomi yang digunakan untuk menilai serta memilih sebuah program ataupun pengobatan terbaik dengan memilih terapi dan sama tujuan. Pada penelitian ini akan digunakan untuk menghitung selisih biaya dan keefektifan terapi obat konvensional antidiabetes dengan jamu saintifik antidiabetes. CEA dapat dilakukan dengan pengkonversian biaya dan efektivitas dalam rasio menggunakan ICER untuk menghitung selisih biaya.

Oleh karena itu peneliti merumuskan kerangka konsep sebagai berikut :



Gambar 2.3 Kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah dapat diperkirakan hipotesis penelitian ini terjadi penurunan kadar gula darah pada tubuh dengan menggunakan terapi jamu saintifik antidiabetes, dengan nilai *cost effectiveness* yang lebih baik.

H0 : Tidak ada perbedaan *cost effectiveness* terapi jamu saintifik antidiabetes dengan obat konvensional antidiabetes.

H1 : Lebih *cost effectiveness* terapi jamu saintifik antidiabetes dibandingkan dengan obat konvensional antidiabetes.

Keterangan:

H0 diterima jika: $-t(\alpha/2; df(n-1)) \leq t \text{ hitung} \leq +t(\alpha/2; df(n-1))$

H0 ditolak jika : $t \text{ hitung} < -t(\alpha/2; df(n-1))$ atau $t \text{ hitung} > +t(\alpha/2; df(n-1))$