

SKRIPSI

**ANALISA BIAYA ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN NON BPJS
DI RUMAH SAKIT ERA MEDIKA TULUNGAGUNG
PERIODE JANUARI – APRIL 2018**



NANDA KHOIRUL UMMAH

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
STIKES KARYA PUTRA BANGSA TULUNGAGUNG
2018**

SKRIPSI

**ANALISA BIAYA ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN NON BPJS
DI RUMAH SAKIT ERA MEDIKA TULUNGAGUNG
PERIODE JANUARI – APRIL 2018**

**NANDA KHOIRUL UMMAH
NIM : 1413206029**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
STIKES KARYA PUTRA BANGSA TULUNGAGUNG
2018**

**ANALISA BIAYA ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN NON BPJS
DI RUMAH SAKIT ERA MEDIKA TULUNGAGUNG
PADA JANUARI – FEBRUARI 2018**

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi S1 Farmasi STIKes Karya Putra Bangsa
2018**

Oleh:

**NANDA KHOIRUL UMMAH
NIM: 1413206029**

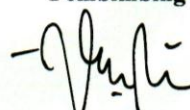
**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 25 Juli 2018 oleh:**

Pembimbing Utama,



**Debby Christianti, M.Sc., Apt
NIK. 779.06.0710**

Pembimbing Serta,



**Dianipurwa Nofitasari, M.MRs., Apt
NIDN. 0705098301**

**Ketua
STIKes Karya Putra Bangsa**



**dr. Denok Sri Utami, M.H
NIDN. 07.050966.01**

**Ketua Program Studi
S1 Farmasi**



**Tri Anita Sari, S.Farm, Apt
NP. 15.86.01.03**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nanda Khoirul Ummah

NIM : 1413206029

Program Studi : S1 Farmasi

Menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi yang saya tulis dengan judul :

ANALISA BIAYA ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN

DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN NON BPJS

DI RUMAH SAKIT ERA MEDIKA TULUNGAGUNG

PERIODE JANUARI – APRIL 2018

Adalah benar benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini menggunakan data fiktif atau merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Tulungagung, 29 Juli 2018



Nanda Khoirul Ummah

NIM : 1413206029

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat, hidayah dan karunia-Nya maka penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul : **“Analisa Biaya Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Non BPJS Di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung Periode Januari – April 2018”**.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam menempuh ujian Sarjana Farmasi. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan, hal ini dikarenakan keterbatasan kemampuan yang penulis miliki.

Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu dr. Denok Sri utami M.H selaku ketua STIKes Karya Putra Bangsa
2. Ibu Tri Anita Sari, S.Farm., Apt. selaku ketua Program Studi S1 Farmasi STIKes Karya Putra Bangsa
3. Ibu Debby Christianti, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan bimbingan, arahan, dan semangat kepada peneliti sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Bapak Arif Santoso, S.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan waktu, saran, motivasi dan sumbangan pemikirannya kepada penulis dari awal hingga akhir penulisan skripsi ini.
5. Bapak Choirul Huda, S.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik.
6. Segenap dosen dan seluruh staf akademik yang selalu membantu dalam memberikan fasilitas, ilmu, serta pendidikan kepada penulis hingga dapat menunjang dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Direktur Era Medika dan semua staf Era Medika yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk dapat melangsungkan penelitian dan memperoleh data.

8. Ibu Putri Kholisotun Nawa, S.Farm.,Apt. selaku dosen Pembimbing lapangan yang juga ikut membantu memberikan arahan,bantuan, semangat serta dorongan selama pelaksanaan penelitian.
9. Ayahanda Fathurrohman dan Ibunda Siti Syamsiyah tercinta, orang yang paling hebat di dunia ini, orang yang selalu tidak pantang menyerah dalam memberikan doa, bantuan, dukungan kasih sayang, pengorbanan, dan semangat di setiap langkah perjalanan penulis dalam menuntut ilmu.
10. Ananda Erlisa adik tercinta yang selalu mampu menjadi tempat beristirahat dan melepas penat yang luar biasa.
11. Yang terkasih Feri Ahmad R sang motivator pribadi, yang tiada henti memberikan dukungan dan semangat. Nasihat dan saran yang selalu diberikan adalah hal yang membuat saya tersadar untuk selalu berusaha lebih baik.
12. Sahabat sahabat seperjuangan bimbingan Ika, Novi, Ida, Sintiya, dan B. Heni yang sama – sama berjuang untuk mendapatkan hasil terbaik dalam penulisan skripsi ini.
13. Sahabat kepompong Aldila dan Ika sahabat melepas penat yang luar biasa, yang sama-sama berjuang dan selalu memberikan banyak bantuan, semangat, motivasi serta dukungan dalam penyelesaian tugas akhir skripsi.
14. Sahabat A6 Dani, Cobra, Aqil, dan Lita teman setia praktikum yang terkompak dan terbaik.
15. Sahabat – sahabat surga Rafida, Nurul, Mala, Ulfa, dan terutama lahifah yang telah menjadi sahabat terbaik bagi penulis yang selalu memberikan keceriaan, doa, senyuman , dan kekuatan dalam bingkai ukhuwah.
16. Teman seperjuangan S1 farmasi angkatan 2014 yang sama – sama berjuang dan selalu memberikan banyak bantuan, motivasi dalam penyelesaiannya tugas akhir skripsi.
17. Seluruh keluarga penulis terutama keluarga bapak Imam Kanapi yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasan telah memberikan segala

kebutuhan penulis, sumber dorongan dan motivasi baik secara materi maupun spiritual.

18. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas segalanya.

Atas segala kekurangan dan ketidaksempurnaan skripsi ini, penulis sangat mengharapkan masukan, kritik dan saran yang bersifat membangun kearah perbaikan dan penyempurnaan skripsi ini. Cukup banyak kesulitan yang penulis temui dalam penulisan skripsi ini, tetapi Alhamdulillah dapat penulis atasi dan selesaikan dengan baik.

Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan semoga amal baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT.

Tulungagung, Juni 2018

Penulis,

Nanda Khoirul Ummah

RINGKASAN

ANALISA BIAYA ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN NON BPJS DI RUMAH SAKIT ERA MEDIKA TULUNGAGUNG PERIODE JANUARI – APRIL 2018

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang diakui pemerintah Indonesia sebagai masalah kesehatan masyarakat, dengan konsekuensi tidak hanya pada efek yang tidak dikehendaki, tetapi juga menjadi beban ekonomi pada sistem pelayanan kesehatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk dapat menjadi pertimbangan dan gambaran biaya antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif pada lembar resep dan rincian biaya yang diterima pasien antara bulan Januari sampai April 2018. Biaya yang dihitung adalah biaya antidiabetik oral.

Dari 68 pasien yang dianalisis, 69,1% adalah perempuan dan 30,9% laki-laki. Data demografi usia menunjukkan bahwa pasien dengan diagnosa DM tipe 2 yang terbanyak adalah usia > 65 tahun sebesar 41,18%. Antidiabetik oral tunggal yang sering di terima pasien DM tipe 2 rawat jalan yaitu glimepiride sebesar 48,27% dan terapi antidiabetik oral kombinasi yang sering digunakan yaitu kombinasi metformin + glimepiride sebesar 25,64 %. Biaya terbesar adalah biaya antidiabetik kombinasi acarbose + glimepiride + glibenklamid + metformin + metformin XR sebesar Rp 827.928 ± 274.499 per bulan dan untuk biaya terendah adalah metformin (generik) sebesar 9.540 ± 3.725 per bulan .

ABSTRACT
ANTIDIABETIC COST ANALYSIS OF PATIENTS DIABETES MELLITUS
TYPE 2 OUTPATIENT IN ERA MEDIKA HOSPITAL
JANUARI - APRIL 2018

Diabetes mellitus is a chronic disease recognized by the Indonesian government as a public health problem, with consequences not only on undesirable effects, but also an economic burden on health care systems. The purpose of this study is to be a consideration and description of oral antidiabetic costs in patients with diabetes mellitus type 2 non BPJS outpatient in hospital Era Medika Tulungagung. This study was conducted with descriptive design with prospective data retrieval on recipe sheets and cost details received by patients between January and April 2018. Calculated costs are oral antidiabetic charges. From 68 patients analyzed, 69.1% were female and 30.9% male. The demographic data shows that patients with the highest diagnosis of type 2 DM were > 65 years old at 41.18%. The Single oral antidiabetics that are frequently received in patient type 2 DM are outpatient glimepiride of 48.27% and combination oral antidiabetic therapy is often used the combination metformin + glimepiride combination of 25.64%. The greatest cost is the cost of antidiabetic combination of akarbose + glimepiride + glibenclamide + metformin + metformin XR of 827,928 rupiahs ± 274,499 per month and for the lowest cost is metformin (generic) of 9,540 ± 3,725 per month.

Keywords: *cost analysis, type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetics, era medika hospital*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bagi peneliti	4
1.4.2 Bagi Tempat Penelitian.....	4
1.4.3 Bagi Penderita Diabetes Melitus.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2. 1 Diabetes Melitus	5
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	5
2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Diabetes Melitus	6

2. 2 Diabetes Melitus Tipe 2	7
2.2.1 Epidemiologi.....	8
2.2.2 Patofisiologi	9
2.2.2.1 Kegagalan sel beta pankreas	10
2.2.2.2 Liver	10
2.2.2.3 Otot.....	11
2.2.2.4 Sel lemak.....	11
2.2.2.5 Usus.....	11
2.2.2.6 Sel alfa pankreas	12
2.2.2.7 Ginjal.....	12
2.2.2.8 Otak.....	12
2.2.3 Faktor Risiko.....	13
2.2.3.1 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi	13
2.2.3.1.1 Obesitas	13
2.2.3.1.2 Gaya Hidup	13
2.2.3.1.3 Sindrom metabolik	13
2.2.3.1.4 Faktor Makanan.....	14
2.2.3.2 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi	14
2.2.3.2.1 Etnis	14
2.2.3.2.2 Riwayat Keluarga DM tipe 2	14
2.2.3.2.3 Umur	14
2.2.3.2.4 Jenis Kelamin.....	15
2.2.3.2.5 Riwayat Ibu Menderita Diabetes Gestasional.	15
2.2.3.2.6 Riwayat Berat Badan Lahir Rendah	15
2.2.4 Gejala Klinis	15
2.2.5 Diagnosis	17
2.2.6 Penatalaksanaan.....	18
2.2.6.1 Pendekatan Umum	19
2.2.6.2 Terapi Nonfarmakologi.....	19
2.2.6.3 Terapi Farmakologi.....	21

2.2.6.3.1 Antidiabetik Oral.....	21
2.2.6.3.2 Antidiabetik Suntik	26
2.2.7 Komplikasi	30
2.3 Analisa Biaya.....	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Alat dan Bahan	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.4 Variabel Penelitian.....	33
3.5 Metode Penelitian	33
3.6 Analisis Data.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Profil Pasien.....	34
4.1.1 Profil pasien berdasarkan jenis kelamin.....	34
4.1.2 Profil pasien berdasarkan usia.....	34
4.2 Profil Antidiabetik	35
4.2.1 Profil Antidiabetik Oral Tunggal	35
4.2.2 Profil Antidiabetik Oral Kombinasi	36
4.3 Biaya Antidiabetik Oral	37
4.3.1 Biaya Antidiabetik Oral Tunggal	37
4.3.2 Biaya Antidiabetik Oral Kombinasi	38
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Gambaran Subyek Penelitian	39
5.1.1 Profil pasien berdasarkan jenis kelamin.....	39
5.1.2 Profil pasien berdasarkan usia.....	39
5.2 Profil Pasien Berdasarkan Terapi Antidiabetik	40
5.2.1 Profil Antidiabetik Oral Tunggal	41

5.2.2 Profil Antidiabetik Oral Kombinasi.....	44
5.3 Analisa Biaya Antidiabetik Oral.....	49

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	51
6.2 Saran	51
Daftar Pustaka	53
Lampiran	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 (<i>omnious octet</i>) delapan organ yang berperan dalam pathogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2.....	10
Gambar 2.2 Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi Glukosa	18
Gambar 2.3 Aktivitas Fisik Sehari – hari.....	20
Gambar 2.4 Klasifikasi Insulin Berdasarkan Lama Kerja	29

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi.....	7
Tabel II.2 Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT)	13
Tabel II.3 Target Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	21
Tabel II.4 Obat Golongan Sulfonilurea.....	22
Tabel II.5 Obat Golongan Glinide	23
Tabel II.6 Obat Golongan Biguanide	23
Tabel II.7 Obat Golongan Tiazolidindion.....	24
Tabel II.8 Obat Golongan Penghambat Alfa-Glukosidase	25
Tabel II.9 Obat Golongan Penghambat DPP-IV	26
Tabel II.10 Obat Golongan Penghambat SGLT-2	26
Tabel IV.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	34
Tabel IV.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia.....	34
Tabel IV.3 Profil Jenis Antidiabetik Oral Tunggal Yang Digunakan.....	35
Tabel IV.4 Profil Jenis Antidiabetik Oral Kombinasi Yang Digunakan	36
Tabel IV.5 Biaya Antidiabetik Oral Tunggal Per Bulan.....	37
Tabel IV.6 Biaya Antidiabetik Oral Kombinasi Per Bulan.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Pasien	60
Lampiran 2 Profil Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	66
Lampiran 3 Profil Pasien Berdasarkan Usia	67
Lampiran 4 Profil Terapi Antidiabetik Oral Tunggal	68
Lampiran 5 Profil Terapi Antidiabetik Oral Kombinasi	69
Lampiran 6 Biaya Rata – Rata Antidiabetik Oral Tunggal Per Bulan	70
Lampiran 7 Biaya Rata – Rata Antidiabetik Oral Tunggal Per Bulan	71
Lampiran 8 Surat Izin Penelitian Di Rumah Sakit Era Medika	72
Lampiran 9 Daftar 10 Besar Penyakit Rawat Jalan Di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung Periode Januari – Maret 2018	73

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
DKA	: Diabetik Ketoasidosis
DM	: Diabetes Melitus
DPP-4	: <i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
ERSD	: <i>Endstage Renal Disease</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FPG	: <i>Fasting Plasma Glucose</i>
GDA	: Gula Darah Acak
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GDPT	: Gula Darah Puasa Terganggu
GI	: Gastro Intestinal
GIP	: <i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glucagon-like Polypeptide-1</i>
GPRD	: <i>General Practice Research Database</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HGP	: <i>Hepatic Glucose Production</i>
IDC	: <i>International Diabetic Center</i>
IFG	: <i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	: <i>Impaired Glucose Tolerance</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
PPG	: <i>Postprandial Glucose</i>
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
SGLT-2	: <i>Sodium Glucose Co-Transporter 2</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral

TGT : Toleransi Glukosa Terganggu
UKPDS : *United Kingdom Prospectif Diabetes Study*
TR4 : *Testicular nuclear Receptor 4*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di beberapa negara berkembang, prevalensi penyakit tidak menular (*non communicable diseases*) diprediksi akan terus meningkat. Salah satu penyakitnya yaitu diabetes melitus yang merupakan penyakit tidak menular kronis namun menjadi masalah utama dunia (Fitri dkk, 2015). Diabetes Melitus adalah penyebab utama kebutaan pada orang dewasa berusia 20 sampai 74 tahun, perkembangan penyakit ginjal stadium akhir. Diabetes melitus juga menyebabkan sekitar 71.000 amputasi setiap tahunnya. Akhirnya, kejadian kardiovaskular bertanggung jawab atas dua pertiga kematian pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 (Dipiro *et al*, 2011).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia disebabkan karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Diabetes melitus juga dapat menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik. Diabetes melitus membutuhkan terapi obat-obatan seumur hidup terutama untuk penatalaksanaan penyakit dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Meskipun usaha untuk mengontrol hiperglikemia merupakan hal yang penting, namun tujuan utama manajemen pasien diabetes melitus adalah mengurangi dan mencegah terjadinya komplikasi dan memperbaiki harapan hidup serta meningkatkan kualitas hidup pasien. (Dipiro *et al.*, 2011).

Prevalensi penyakit DM di dunia terus mengalami peningkatan, pada tahun 1995 prevalensinya 4,0% dan diperkirakan pada tahun 2025 menjadi 5,4%. Menurut *International of Diabetic Federation (IDF)* tingkat prevalensi global penderita diabetes melitus pada tahun 2014 sebesar 8,3% dari penduduk seluruh dunia (IDF, 2015). Berdasarkan data ADA (2014), secara global pengeluaran kesehatan untuk diabetes mencapai \$ 471 milyar atau setara dengan 11,7% dari total pengeluaran kesehatan.

Penelitian ROSSO (*Retrospective Study Self-Monitoring of Blood Glucose an Outcome in People with type 2 Diabetes*) diketahui bahwa pengeluaran biaya diabetes melitus semakin meningkat dari tahun ke tahun seiring dengan laju komplikasi yang dialami. Pada tahun pertama setelah didiagnosis pasien mengeluarkan biaya sebesar 18,3 juta rupiah setahun hingga tahun ke delapan mencapai 49,1 juta rupiah (Weber *et al.*, 2016).

Data WHO menyebutkan, angka kejadian DM di Indonesia mendekati 4,6%, padahal di negara berkembang DM menyerang masyarakat yang berada pada usia produktif, yaitu sekitar 45 sampai 65 tahun. Secara epidemiologi, Indonesia dengan jumlah penduduk mencapai \pm 237 juta orang diprediksi akan tetap berada dalam sepuluh besar negara dengan prevalensi diabetes tertinggi hingga tahun 2030 (Wild *et al.*, 20014). Terapi penyakit diabetes melitus dilakukan terus menerus seumur hidup sehingga memerlukan biaya yang sangat besar. Biaya kesehatan dan pertumbuhan beban penyakit diabetes melitus dengan keparahan komplikasi kronis yang meningkat pesat dari tahun ke tahun menimbulkan dampak negatif jangka panjang yang cukup besar bagi pembangunan kesehatan dan pertumbuhan ekonomi nasional (Mateti *et al.*, 2013). Hasil studi Finkelstein *et al.*, (2014) memperkirakan ditahun 2020 diabetes melitus akan meningkatkan beban ekonomi Indonesia mencapai lebih dari \$ 1,27 miliar.

Pada tahun 2013 di Indonesia tercatat penderita diabetes melitus yang terdiagnosa dokter mencapai 1,5 % dari jumlah penduduk Indonesia dan yang terdiagnosis dokter atau mengalami gejala mencapai 2,1 % (Kemenkes, 2013). Pada tahun 2011 pengeluaran biaya untuk terapi diabetes melitus mencapai USD 465 miliar, dan diperkirakan akan meningkat sebesar USD 595 miliar pada tahun 2030 (*International Diabetes Federation*, 2011).

Di Indonesia, dalam setiap tahunnya mengeluarkan beban biaya sekitar 5 triliun rupiah hingga 8 triliun rupiah untuk pengobatan diabetes melitus. Perkiraan biaya tersebut hanya meliputi biaya langsung. Belum memperhitungkan biaya tidak langsung akibat diabetes melitus seperti kehilangan kesempatan belajar dan bekerja (Widiyani R 2013 dalam Mursalin 2016).

Berdasarkan berbagai fakta di atas, dimana penyakit Diabetes melitus merupakan penyakit yang membutuhkan terapi obat-obatan seumur sehingga memerlukan biaya yang sangat besar maka perlu dilakukan penelitian untuk menganalisa biaya terapi pasien diabetes melitus tipe 2. Biaya yang dihitung adalah biaya obat untuk diabetes melitus. Hal ini dimaksudkan agar dapat menjadi pertimbangan dan gambaran biaya antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian:

1. Bagaimana gambaran profil (jenis kelamin dan usia) pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung periode Januari – April 2018?
2. Bagaimana gambaran terapi antidiabetik oral yang digunakan pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung periode Januari – April 2018?
3. Berapa biaya antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung periode Januari – April 2018?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui profil (jenis kelamin dan usia) pasien Diabetes Melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.
2. Mengetahui gambaran terapi antidiabetik oral yang digunakan pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Era Medika Tulungagung periode Januari – April 2018

3. Mengetahui biaya antidiabetik oral pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat bagi :

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Mendapatkan gambaran biaya terapi antidiabetik oral dari perspektif pasien.
2. Mendapatkan pengalaman dan ketrampilan di bidang analisis biaya antidiabetik oral.

1.4.2 Bagi Tempat Penelitian

1. Menjadi gambaran bagi dokter dan tenaga farmasi mengenai penggunaan obat antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.
2. Memberikan informasi mengenai biaya antidiabetik yang digunakan oleh pasien diabetes melitus rawat jalan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.

1.4.3 Bagi Penderita Diabetes Melitus

1. Memberikan informasi dan gambaran kepada penderita diabetes melitus tentang besarnya biaya antidiabetik oral untuk setiap bulan, sehingga memotivasi penderita diabetes untuk selalu menjaga kualitas hidup yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia. Hal ini terkait dengan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dan mengakibatkan komplikasi kronis termasuk kelainan mikrovaskuler, makrovaskular, dan neuropatik (Dipiro, 2011).

Diabetes melitus adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ yang berbeda, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014). Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medik berupa tingginya kadar glukosa dalam darah yang melebihi batas normal. Hiperglikemia juga merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain (PERKENI, 2015).

Menurut *International Diabetes Federation* (2013), Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik tubuh tidak dapat menghasilkan cukup dari hormon insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin bertindak sebagai kunci yang memungkinkan sel-sel tubuh mengambil glukosa dan menggunakannya sebagai energi .

Menurut PERKENI (2011) seseorang dapat didiagnosa diabetes melitus apabila mempunyai gejala klasik diabetes melitus seperti poliuria, polidipsi dan polifagi disertai dengan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl.

2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Diabetes Melitus

Dalam *American Diabetes Association* (2014), diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 bagian, yaitu :

2.1.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

DM tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan sel *beta* pankreas akibat proses autoimun sehingga tidak mampu untuk menghasilkan insulin. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin sehingga pasien sangat tergantung dengan insulin.

2.1.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

Pada DM tipe 2 terjadi hiperinsulinemia, tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

2.1.2.3 Diabetes Mellitus Tipe Lain

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain yang disebabkan karena melemahnya aksi insulin. Penyebab terjadinya DM tipe lain dapat dilihat pada Tabel II.1

2.1.2.4 Diabetes Mellitus Gestasional

DM tipe ini terjadi intoleransi glukosa selama masa kehamilan karena adanya hormon yang diekskresikan plasenta sehingga menghambat kerja insulin biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Penderita DM gestasional memiliki

risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

Tabel II.1 Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi (ADA,2014)

I	Diabetes tipe 1 (Destruksi sel, umumnya mengarah kepada defisiensi insulin absolut) a) <i>Immune mediated</i> b) Idiopathik
II	Diabetes tipe 2 (predominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin R relative hingga predominant defek sekresi dengan resistensi insulin)
III	Tipe lain a) Defek genetik dari fungsi sel beta b) Defek genetik kerja insulin c) Penyakit eksokrine pankreas d) Endokrinopati e) Imbas obat atau zat kimia f) Infeksi g) Jenis tidak umum dari diabetes yang diperantarai imun h) Sindrom genetik lainnya yang kadang berhubungan dengan DM
IV	Diabetes Melitus gestasional

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 menyumbang 90-95% penderita diabetes, yang sebelumnya disebut diabetes *non-insulindependent*, diabetes melitus tipe 2 atau diabetes onset dewasa, mencakup individu yang memiliki resistensi insulin dan biasanya memiliki relatif (bukan absolut) kekurangan insulin. Setidaknya pada awalnya, dan sering sepanjang hidup mereka, individu ini tidak memerlukan perawatan insulin untuk bertahan hidup (ADA, 2014).

Bentuk diabetes ini ditandai dengan resistensi insulin dan kekurangan sekresi insulin yang relatif, dengan semakin rendah sekresi insulin dari waktu ke waktu. Sebagian besar individu dengan diabetes tipe 2 menunjukkan obesitas perut yang menyebabkan resistensi insulin (Dipiro, 2011).

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan kelompok kelainan dengan karakteristik seperti resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, dan meningkatnya produksi glukosa. Diabetes melitus tipe 2 didahului dengan suatu

periode homeostasis glukosa yang abnormal yaitu *impaired fasting glucose* (IFG) atau *impaired glucose tolerance* (IGT) (Powers, 2007).

2.2.1 Epidemiologi

Menurut data statistik International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan 382 juta populasi dewasa disluruh dunia hidup dengan diabetes melitus, angka ini akan terus meningkat hingga mencapai 592 juta pada tahun 2035 nanti. Tingkat prevalensi global penderita diabetes melitus pada tahun 2014 sebesar 8,3% dari penduduk seluruh dunia (IDF, 2015). Prevalensi diabetes tipe 2 juga berbeda dengan populasi etnis. Sehubungan dengan kulit putih non-hispanik (6,6 %), prrevalensi diabetes didiagnosa lebih tinggi di Asia Amerika (7,5%), Hispanik (10,4%), Afrika Amerika (11,8%), dan India Amerika dan Alaska Pibumi (14,2%) (Alldredge, 2013).

Diabetes melitus tipe 2 berjumlah sebanyak 90% dari seluruh kasus DM, dan dari keseluruhan prevalensi dari Diabetes melitus tipe 2 di Amerika Serikat sekitar 10,7% orang berusia 20 tahun atau lebih (Dipiro, 2011). Berdasarkan data dari SEARCH, studi terbesar dan paling komprehensif di Amerika Serikat diabetes pada tahun 2009 diketahui sebanyak 190.000 remaja disana didiagnosis oleh dokter mengidap diabetes. Hal tersebut berarti 1 dari setiap 433 dari 3,3 juta orang muda berusia 20 tahun memiliki diabetes. Masalah ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah kasus diabetes sebesar 37.617 sejak tahun 2001. Peningkatan jumlah subjek kasus terutama didorong oleh peningkatan diabetes tipe 1, yang meningkat di antara semua ras / kelompok etnis sehingga pravalensi DM tipe 2 meningkat (David J. Pettitt, 2014).

Menurut IDF (2015) tingkat prevalensi global penderita diabetes melitus di Asia Tenggara pada tahun 2014 adalah sebesar 8,3 % dan diprediksi pada tahun 2035 prevalensi penyakit diabetes melitus di Asia Tenggara akan meningkat menjadi 10,1%., jumlah penderita terbesar berusia antara 40 – 59 tahun (IDF, 2013)

Jumlah penduduk Indonesia saat ini diperkirakan mencapai 240 juta. Menurut data RISKESDAS 2007, prevalensi nasional Diabetes melitus di

Indonesia untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Berdasar data IDF 2014, saat ini diperkirakan 9,1 juta orang penduduk didiagnosis sebagai penyandang DM. Dengan angka tersebut Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan data IDF tahun 2013 yang menempati peringkat ke-7 di dunia dengan 7,6 juta orang penyandang DM (PERKENI, 2015).

Menurut Riskesdas (2013) penduduk Indonesia berusia 15 - 24 tahun jumlah penderita yang terdiagnosa diabetes melitus sebesar 1,10%. Sedangkan jumlah absolut penderita diabetes melitus sekitar 12 juta (6,9%), TGT sekitar 52 juta (29,9%), dan GDP terganggu sekitar 64 juta (36,6%). Di Jawa dan Bali pada tahun 2001 didapatkan prevalensi diabetes melitus pada usia 25 - 64 tahun sebesar 7,5 %.

Di Jawa Timur 2,1 % dari 28 juta jumlah penduduk usia >14 tahun terdiagnosa diabetes melitus, sedangkan 0,4% mengalami gejala diabetes (Riskesdas 2013). Di rumah sakit Era Medika, berdasarkan data dari Pusat Data Elektronik (PDE) pada tahun 2017 penyakit Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit urutan ke 5 terbesar di rumah sakit tersebut.

2.2.2 Patofisiologi

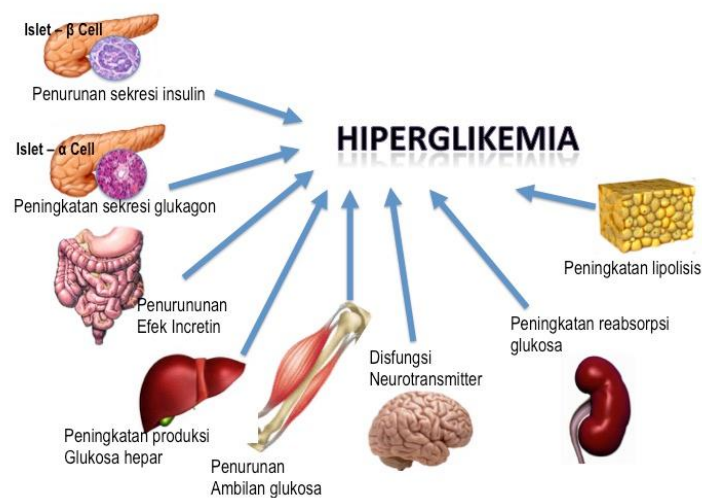
DM tipe 2 (90% kasus) ditandai dengan kombinasi beberapa tingkat resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Resistensi insulin dimanifestasikan dengan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatic, dan penurunan serapan otot skeletal glukosa (Dipiro, 2015).

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu : Resistensi insulin dan Disfungsi sel B pankreas. Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin” (Teixeria, 2011).

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada

yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretine), sel alpha pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe-2 (PERKENI, 2015).

Menurut Defronzo (2009) secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (omnious octet) berikut :



Gambar 2.1 (omnious octet) delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2

2.2.4.1 Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan *DPP-4 inhibitor* (Defronzo 2009).

2.2.4.2 Liver

Penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis (Defronzo 2009).

2.2.4.3 Otot

Penderita DM tipe-2 terjadi gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion (DeFronzo 2009).

2.2.4.4 Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxocity. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion (DeFronzo 2009).

2.2.4.5 Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*). GLP-1 merupakan hormon yang dihasilkan di saluran pencernaan dari produk transkripsi gen proglukagon yang berfungsi menurunkan sekresi glukagon dari sel α pankreas. Penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut inkretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4 inhibitor*. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah

setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah acarbose (DeFronzo 2009).

2.2.4.6 Sel Alpha Pankreas

Sel- α pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, *DPP-4 inhibitor* dan amylin (DeFronzo 2009).

2.2.4.7 Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co-Transporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 *inhibitor*. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya (DeFronzo 2009).

2.2.4.8 Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Individu yang mengalami obes baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Golongan individu ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin (DeFronzo 2009).

2.2.3 Faktor Risiko

Faktor risiko merupakan informasi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi penyakit Diabetes Melitus. Menurut Alberti et al (2007) faktor risiko DM dibagi menjadi 2, yaitu :

2.2.3.1 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

2.2.3.1.1 Obesitas ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya penyakit DM. Menurut Kariadi (2009) dalam Fathmi (2012), obesitas dapat membuat sel tidak sensitif terhadap insulin (resisten insulin). Semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, maka tubuh semakin resisten terhadap kerja insulin, terutama bila lemak tubuh terkumpul didaerah sentral atau perut (*central obesity*).

Perhitungan berat badan ideal sesuai dengan *Indeks Massa Tubuh* (IMT) menurut WHO (2014), yaitu:

$$IMT = BB(kg)/TB(m^2)$$

Tabel II.2 Klasifikasi indeks massa tubuh (IMT)

Indeks Massa Tubuh (IMT)	Klasifikasi berat badan
<18,5	Kurang
18,5-22,9	Normal
23-24,9	Kelebihan
$\geq 25,0$	Obesitas

2.2.3.1.2 Gaya hidup

Gaya hidup merupakan perilaku seseorang yang ditunjukkan dalam aktivitas sehari-hari. Makanan cepat saji, olahraga tidak teratur dan minuman bersoda adalah salah satu gaya hidup yang dapat memicu terjadinya DM tipe 2 (ADA, 2009).

2.2.3.1.3 Sindrom metabolik

Sindrom metabolik (SM) merupakan kumpulan dari berbagai kelainan yang ditandai dengan adanya obesitas sentral, dislipidemia, gula darah puasa

tinggi, tekanan darah tinggi, yang mana keadaan ini akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung, diabetes melitus (DM) dan stroke.

2.2.3.1.4 Faktor makanan

Diet yang tidak sehat Perilaku diet yang tidak sehat yaitu kurang olahraga, menekan nafsu makan, sering mengkonsumsi makan siap saji (Abdurrahman, 2014).

2.2.3.2 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

2.2.3.2.1 Etnis

Risiko DM tipe 2 lebih besar terjadi pada hispanik, kulit hitam, penduduk asli Amerika, dan Asia (ADA, 2009).

2.2.3.2.2 Riwayat keluarga dm tipe 2

Seorang anak dapat diwarisi gen penyebab DM orang tua. Biasanya, seseorang yang menderita DM mempunyai anggota keluarga yang juga terkena penyakit tersebut (Ehsa, 2010). Fakta menunjukkan bahwa mereka yang memiliki ibu penderita DM tingkat risiko terkena DM sebesar 3,4 kali lipat lebih tinggi dan 3,5 kali lipat lebih tinggi jika memiliki ayah penderita DM. Apabila kedua orangtua menderita DM, maka akan memiliki risiko terkena DM sebesar 6,1 kali lipat lebih tinggi (Sahlasaida, 2015).

2.2.3.2.3 Umur

Semakin bertambahnya usia maka semakin tinggi risiko terkena diabetes tipe 2. DM tipe 2 terjadi pada orang dewasa setengah baya, paling sering setelah usia 45 tahun (*American Heart Association [AHA]*, 2012). Meningkatnya risiko DM seiring dengan bertambahnya usia dikaitkan dengan terjadinya penurunan fungsi fisiologis tubuh.

2.2.3.2.4 Jenis kelamin

Hal yang mendasari perbedaan jenis kelamin terkait kejadian DM tipe 2 yaitu mengenai perbedaan komposisi tubuh, resistensi insulin, dan kadar glukosa darah antara laki – laki dan perempuan yang dipengaruhi oleh efek dari hormone seks (Geer & Shen, 2009)

2.2.3.2.5 Riwayat ibu menderita diabetes gestasional

Seorang ibu yang didiagnosa diabetes mellitus selama kehamilan atau melahirkan bayi lebih dari 4,5 kg dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 (Ehsa, 2010).

2.2.3.2.6 Riwayat berat badan lahir rendah (<2500 gram)

Berat badan lahir rendah merupakan manifestasi dari gangguan nutrisi janin selama dalam kandungan, berhubungan dengan peningkatan insiden dari faktor risiko penyakit vaskuler seperti hipertensi, gangguan toleransi glukosa, diabetes, peningkatan kadar lemak darah, dan distribusi lemak tubuh pada saat dewasa (Joko, 2011).

2.2.4 Gejala Klinis

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala akut diabetes melitus yaitu : Poliphagia (banyak makan) polidipsia (banyak minum), Poliuria (banyak kencing/sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah (Fatimah, 2015).

Beberapa gejala akut yang dapat ditimbulkan oleh penyakit DM diantaranya :

a) Pengeluaran urin (*Poliuria*)

Poliuria adalah keadaan dimana volume air kemih dalam 24 jam meningkat melebihi batas normal. Poliuria timbul sebagai gejala DM dikarenakan kadar gula dalam tubuh relatif tinggi sehingga tubuh tidak sanggup untuk mengurainya dan berusaha untuk mengeluarkannya melalui urin. Gejala

pengeluaran urin ini lebih sering terjadi pada malam hari dan urin yang dikeluarkan mengandung glukosa (PERKENI, 2011).

b) Timbul rasa haus (*Polidipsia*)

Polidipsia adalah rasa haus berlebihan yang timbul karena kadar glukosa terbawa oleh urin sehingga tubuh merespon untuk meningkatkan asupan cairan (Subekti, 2009).

c) Timbul rasa lapar (*Polifagia*)

Pasien DM akan merasa cepat lapar dan lemas, hal tersebut disebabkan karena glukosa dalam tubuh semakin habis sedangkan kadar glukosa dalam darah cukup tinggi (PERKENI, 2011).

d) Peyusutan berat badan

Penyusutan berat badan pada pasien DM disebabkan karena tubuh terpaksa mengambil dan membakar lemak sebagai cadangan energi (Subekti, 2009).

Gejala kronik diabetes melitus yaitu : Kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Fatimah, 2015).

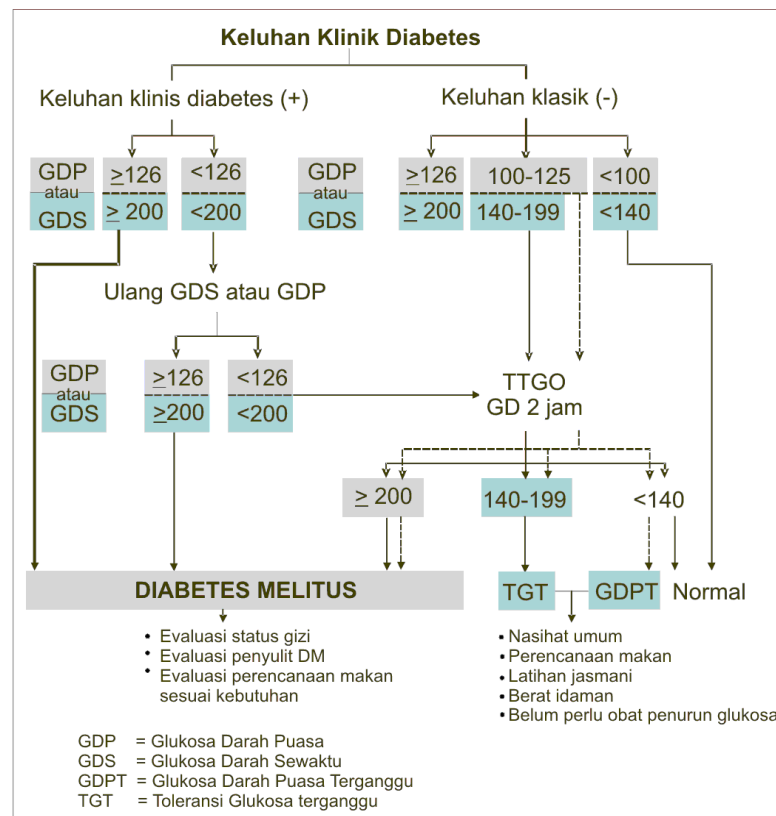
Pasien dengan DM tipe 2 sering hadir tanpa gejala, bahkan meskipun komplikasi memberitahu bahwa mereka mungkin telah mengalami hiperglikemik selama beberapa tahun. Seringkali pasien ini didiagnosis sekunder untuk tes darah yang tidak terkait. Letargi, polyuria, nokturia, dan polydipsia, tapi penurunan berat badan yang signifikan merupakan diagnosis yang kurang umum (Dipiro, 2011).

2.2.5 Diagnosis

Tes kimiawi terhadap urin dan darah dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit Diabetes Melitus (Guyton & Hall, 2012). Menurut Perkeni (2011), pemeriksaan kadar glukosa urin untuk menegakkan diagnosis diabetes kurang dianjurkan. Pemeriksaan glukosa darah adalah *gold standart* untuk mendiagnosis penyakit Diabetes Melitus dan pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*wholeblood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer .

Kriteria diagnosis DM termasuk salah satu dari berikut ini:

- a. A1C 6,5% atau lebih
- b. GDP (tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) glukosa plasma 126 mg / dL (7,0 mmol / L) atau lebih
- c. Glukosa plasma dua jam 200 mg / dL (11,1 mmol / L) atau lebih selama tes toleransi glukosa oral (OGTT) dengan menggunakan beban glukosa yang mengandung glukosa anhidrat 75 g terlarut dalam air
- d. GDA 200 mg / dL (11,1 mmol / L) atau lebih dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik (Dipiro, 2015).



Gambar 2.2 : Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi Glukosa (PERKENI, 2011)

2.2.6 Penatalaksanaan

Tujuan terapi DM adalah untuk memperbaiki gejala hiperglikemia, mengurangi onset dan perkembangan mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskular, mengurangi angka kematian, dan meningkatkan kualitas hidup (Dipiro, 2015).

Sedangkan menurut PERKENI (2015) tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.

2.2.6.1 Pendekatan Umum

Glikemia normal mengurangi risiko komplikasi penyakit mikrovaskuler, Untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dapat dilakukan dengan berhenti merokok, pengobatan dislipidemia, tekanan darah intensif control, terapi antiplatelet (Dipiro, 2015).

2.2.6.2 Terapi Nonfarmakologis

Pada DM tipe 2 memerlukan pembatasan kalori untuk meningkatkan berat badan. Latihan aerobik dapat meningkatkan resistensi insulin dan kontrol glikemik pada sebagian besar pasien dan dapat mengurangi faktor risiko kardiovaskular, berkontribusi penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesejahteraan (Dipiro, 2015).

Menurut PERKENI (2011) terapi tanpa obat pada pasien diabetes melitus yaitu :

a. Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik. Diabetes tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Pemberdayaan penyandang diabetes memerlukan partisipasi aktif pasien, keluarga dan masyarakat. Tim kesehatan mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku sehat. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi.

b. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian penting dari penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 secara komprehensif. Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan TNM adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya).

Setiap penyandang diabetes sebaiknya mendapat TNM sesuai dengan kebutuhannya guna mencapai sasaran terapi. 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 individu. 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.

c. Latihan Jasmani

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun harus tetap dilakukan (lihat gambar 2.3). Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang.

Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi DM dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalasan-malasan.

Kurangi Aktivitas Hindari aktivitas sedenter	Misalnya, menonton televisi, menggunakan internet, main <i>game</i> komputer
Persering Aktivitas Mengikuti olahraga rekreasi dan beraktivitas fisik tinggi pada waktu liburan	Misalnya, jalan cepat, golf, olah otot, bersepeda, sepak bola
Aktivitas Harian Kebiasaan bergaya hidup sehat	Misalnya, berjalan kaki ke pasar (tidak menggunakan mobil), menggunakan tangga (tidak menggunakan lift), menemui rekan kerja (tidak hanya melalui telepon internal), jalan dari tempat parkir

Gambar 2.3 Aktivitas fisik sehari – hari (PERKENI, 2011)

2.2.6.3 Terapi Farmakologis

Menurut American Collage of Clinical Pharmacy merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan DM.

Tabel II.3 Target Penatalaksanaan Diabetes Melitus (PERKENI, 2015)

Parameter	Kadar Ideal yang Diharapkan
Kadar plasma glukosa puasa	70-130 mg/dl
Kadar plasma glukosa setelah makan	<180 mg/dl
Kadar HbA1c	<7%
Kadar HDL	>45 mg/dl untuk pria >50 mg/dl untuk wanita
Kadar LDL	<100 mg/dl (<70 bila risiko Kardiovaskular sangat tinggi)

2.2.6.3.1 Antidiabetik Oral

Berdasarkan cara kerjanya, antidiabetik oral dibagi menjadi 5 golongan (PERKENI, 2015):

- a) Pemicu sekresi insulin (insulin secretagogue): sulfonilurea dan glinid
- b) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindion
- c) Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan : penghambat glukosidase alfa.
- d) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)
- e) Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

a) Sulfonilurea

Sulfonilurea melakukan aksi hipoglikemik dengan merangsang sekresi insulin pankreas. Semua sulfonilurea sama efektifnya dalam menurunkan glukosa darah bila diberikan dalam dosis equipotent. Rata-rata, A1C turun 1,5% menjadi 2% dengan pengurangan FPG 60 sampai 70 mg / dL (3,3-3,9 mmol / L) (Dipiro, 2015). Sulfonilurea merupakan Pilihan utama untuk pasien berat badan normal atau kurang (Ndraha, 2014).

Sulfonilurea merupakan obat paruh panjang beresiko tinggi terhadap orang tua, orang-orang dengan insufisiensi ginjal atau penyakit hati, dan orang-orang

yang jarang makan. Efek samping umum termasuk ruam kulit, hemolitik anemia, GI, dan kolestasis. Hiponatremia adalah yang paling umum dengan klorpropamid tetapi juga telah dilaporkan dengan tolbutamid. (Dipiro, 2015) . Obat ini memiliki efek kerja panjang dan tidak dianjurkan pada orang tua, gangguan hati dan ginjal serta malnutrisi (Ndraha, 2014).

Tabel II.4 Obat Golongan Sulfonilurea (PERKENI, 2015)

Generik	Lama Kerja (jam)	Frek/hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Glibenklamide	12-24	1-2		
Glipizide	12-16	1		
Gliklazid	24	1	Sebelum makan	1,0% - 2,0%
	10-20	1-2		
Gliquidone	6-8	1-3		
Glimepiride	24	1		

b) Meglitinid

Cara kerja sama dengan sulfonilurea, namun lebih ditekankan pada sekresi insulin fase pertama. Obat ini baik untuk mengatasi hiperglikemia Postprandial. (Ndraha, 2014). Meglitinid mengandung glukosa lebih rendah dengan merangsang pankreas sekresi insulin. Agen ini dapat digunakan untuk memberikan peningkatan sekresi insulin saat makan (jika diperlukan) pada pasien yang glikemik. Diberikan sebelum makan (30 menit sebelumnya). Jika makan dilewati, obat juga harus dilewati (Dipiro, 2015).

Repaglinide (Prandin): Mulailah dengan 0,5 sampai 2 mg secara oral dengan maksimum 4 mg per makanan (sampai empat kali sehari atau 16 mg / hari). Nateglinide (Starlix): 120 mg secara oral tiga kali sehari sebelum makan. Dosis awal dapat diturunkan menjadi 60 mg per makanan pada pasien yang berada di dekat A1C (Dipiro, 2015).

Tabel II.5 Obat Golongan Glinid (PERKENI, 2015)

Generik	Mg/ tab	Dosis/hari	Lama kerja (jam)	Frek/hari	Waktu
Repaglinide	0,5 – 1,2	1-16	4	2-4	Sebelum makan
Nateglinide	60 – 120	180 - 360		3	

c) Biguanid

Metformin adalah satu-satunya biguanide yang tersedia di Amerika Serikat. Metformin telah digunakan secara klinis selama lebih dari 50 tahun, dan telah disetujui di Amerika Serikat sejak 1995. Metformin meningkatkan sensitivitas insulin baik hati dan perifer (otot) jaringan. Mengakibatkan peningkatkan penyerapan glukosa ke dalam jaringan terhadap insulin. Hal ini mampu mengurangi tingkat A1C sebesar 1,5% sampai 2%, tingkat GDP sebesar 60 sampai 80 mg / dL (3,3-4,4 mmol / L), dan mempertahankan kemampuan untuk mengurangi kadar GDP saat sangat tinggi (> 300 mg / dL atau 16,7 mmol/L). Metformin juga mengurangi LDL sebesar 8% sampai 15% dan HDL 2%. Dengan demikian metformin tidak menyebabkan hipoglikemia ketika digunakan. Metformin tidak memiliki efek langsung pada sel β , meskipun kadarnya berkurang, yang mencerminkan peningkatan sensitivitas insulin (Dipiro, 2011).

Tabel II.6 Obat Golongan Biguanid (PERKENI, 2015)

Generik	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek /hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Metformin	500-3000	6-8	1-3	Bersama	1,0 % - 2,0 %
Metformin XR	500-2000	24	1-2	/sesudah Makan	

d) Thiazolidinediones (glitazon)

Glitazon mengaktifkan PPAR- γ , faktor transkripsi yang penting di diferensiasi sel lemak dan metabolisme asam lemak (Dipiro, 2011). Ketika diberikan selama 6 bulan, pioglitazone dan rosiglitazone mengurangi nilai A1C sekitar 1,5% dan tingkat FPG oleh sekitar 60 sampai 70 mg / dL pada dosis maksimal . Pioglitazone menurunkan trigliserida plasma sebesar 10% sampai

20%, sedangkan rosiglitazone cenderung tidak berpengaruh. Pioglitazone tidak meningkatkan kolesterol LDL secara signifikan, sedangkan kolesterol LDL dapat meningkatkan 5% sampai 15% dengan rosiglitazone (Dipiro, 2015).

Rosiglitazone telah dikaitkan dengan peningkatan risiko miokard kejadian iskemik seperti angina atau infark miokard dalam beberapa penelitian. Pioglitazone (Actos) dimulai pada 15 mg sekali sehari. Dosis maksimum adalah 45 mg / hari. Rosiglitazone (Avandia) dimulai dengan 2 sampai 4 mg 1x sehari. Dosis maksimum adalah 8 mg / hari. Sebuah dosis 4 mg dua kali sehari dapat mengurangi A1C oleh 0,2% ke 0,3% lebih dari dosis 8 mg diminum sekali sehari (Dipiro, 2015).

Tabel II.7 Obat Golongan Tiazolidindion (PERKENI, 2015)

Generik	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek /hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Pioglitazone	15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan	0,5 % -1,4 %

e) ***Inhibitor α -glukosidase***

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormone peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi bila ada makanan yang masuk. GLP-1 merupakan perangsang kuat bagi insulin dan penghambat glukagon. Namun GLP-1 secara cepat diubah menjadi metabolit yang tidak aktif oleh enzim DPP-4. Penghambat DPP-4 dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon (Ndraha, 2014).

Agen ini sebagian mengurangi glukagon postprandially dan merangsang *glucose dependent* sekresi insulin. Obat-obatan yang ditoleransi dengan baik, berat badan normal, dan tidak menyebabkan GI . hipoglikemia ringan satu-satunya efek samping yang signifikan, namun data keamanan jangka panjang terbatas (Dipiro, 2011).

Sitagliptin (Januvia) biasanya tertutup pada 100 mg per oral sekali sehari. pada pasien dengan gangguan ginjal, dosis harian harus dikurangi sampai 50 mg

(klirens kreatinin 30-50 mL / menit) atau 25 mg (kreatinin <30 mL / menit) (Dipiro, 2015).

Tabel II.8 Obat golongan penghambat alfa-glukosidase (PERKENI, 2015)

Generik	mg / tab	Dosis Harian (mg)	Frek /hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Acarbose	50-100	100-300	3	Bersama suapan pertama	0,5 % - 0,8 %
Miglitol	25-50-100	100-300	3		

f) *Inhibitor dipeptidyl peptidase-IV*

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormone peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi bila ada makanan yang masuk. GLP-1 merupakan perangsang kuat bagi insulin dan penghambat glukagon. Namun GLP-1 secara cepat diubah menjadi metabolit yang tidak aktif oleh enzim DPP-4. Penghambat DPP-4 dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat pelepasan glukagon (Ndraha, 2014).

Agen ini sebagian mengurangi glukagon postprandially dan merangsang glucosedependent sekresi insulin. Obat-obatan yang ditoleransi dengan baik, berat badan normal, dan tidak menyebabkan GI . hipoglikemia ringan satu-satunya efek samping yang signifikan, namun data keamanan jangka panjang terbatas (Dipiro, 2011).

Sitagliptin (Januvia) biasanya tertutup pada 100 mg per oral sekali sehari. pada pasien dengan gangguan ginjal, dosis harian harus dikurangi sampai 50 mg (kreatinin <30 mL / menit) atau 25 mg (kreatinin <30 mL / menit) (Dipiro, 2015).

Tabel II.9 Obat Golongan Penghambat DPP-IV (PERKENI, 2015)

Generik	mg / tab	Dosis Sehari (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek /hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Vidagliptin	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan	0,5% - 0,8%
Sitagliptin	25-50-100	25-100				
Saxagliptin			24	1		
Linagliptin	5	5				

g) 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 antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin. Dapagliflozin baru saja mendapat *approvable letter* dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015 (PERKENI, 2015).

Tabel II.10 Obat golongan Penghambat SGLT-2 (PERKENI, 2015)

Generik	mg / tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek /hari	Waktu	Penurunan HbA1C
Dapagliflozin	5-10	5-10	24	1	Tidak Bergantung jadwal makan	0,8%-1,0%

2.2.6.3.2 Antidiabetik Suntik

Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

a) Insulin

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 5 jenis, yakni (PERKENI, 2015):

- 1) Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
- 2) Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)
- 3) Insulin kerja menengah (*Intermediateacting insulin*)

- 4) Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
- 5) Insulin kerja ultra panjang (*Ultra longacting insulin*)
- 6) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*).

1) Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)

Terdapat dua macam analog insulin kerja ultra pendek, yaitu insulin Lispro dan insulin Aspart. Insulin kerja ultra pendek mempunyai daya absorpsi pada tempat suntikan lebih cepat (90% dalam 100 menit) dibandingkan regular insulin (90% dalam 150 menit). Awitan kerja lebih cepat, puncak konsentrasi lebih tinggi dan lebih dini, serta lama kerja lebih singkat. Lispro dapat diberikan 15 menit sebelum makan dan digunakan pada tata laksana diabetes ketika sakit (Masharani, 2014).

2) Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)

Potensi dan efek hipoglikemia insulin kerja pendek atau insulin regular, hampir sama dengan insulin kerja ultra pendek. Selain dapat diberikan subkutan, insulin regular adalah insulin yang dapat diberikan secara intra vena, oleh karena itu insulin ini biasanya dipakai untuk mengatasi keadaan akut seperti ketoasidosis, pasien baru, dan tindakan bedah. Pada kasus DM tipe-1 yang masih balita sebaiknya menggunakan insulin jenis ini untuk menghindari efek hipoglikemia (Masharani, 2014).

3) Insulin kerja menengah (*Intermediateacting insulin*)

Insulin kerja menengah mempunyai awitan yang lambat dan masa kerja yang panjang tetapi masih tetap kurang dari 24 jam. Insulin jenis ini dapat digunakan dua kali sehari, digunakan untuk anak yang telah mempunyai pola hidup lebih teratur untuk menghindari terjadinya episode hipoglikemia. Sebagian besar kasus DM tipe-1 pada anak menggunakan insulin kerja menengah (Daneman, 2008).

4) Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)

Mengingat masa kerja yang panjang, maka pemakaian insulin ini cukup diberikan satu kali dalam satu hari. Pada suatu penelitian disebutkan bahwa pemakaian insulin kerja panjang secara bermakna mengurangi kejadian hipoglikemia pada malam hari (nocturnal hypoglycemia). Pemakaian insulin kerja panjang (glargine insuline) juga secara bermakna dapat menurunkan kadar HbA1c serta frekuensi terjadinya hipoglikemia. Percampuran insulin kerja ultra pendek dengan insulin kerja panjang tidak terbukti lebih baik dalam mencegah hipoglikemia (Weinzimer, 2008)

5) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*).

Untuk kemudahan dan pencapaian kadar terapeutik yang adekuat, insulin regular dengan insulin kerja menengah dapat dicampur dalam satu alat suntik, kemudian disuntikkan secara subkutan dalam dosis terbagi sebelum sarapan pagi dan makan malam. Dianjurkan untuk memasukkan insulin regular terlebih dahulu ke dalam alat suntik sebelum memasukkan insulin kerja menengah. Insulin campuran yang stabil (70% insulin kerja menengah dengan 30% insulin kerja pendek) yang sudah dikemas oleh pabrik, tersedia untuk memudahkan pasien yang kesulitan dalam mencampur sendiri insulin atau kurang terampil. Termasuk insulin campuran diantaranya Novolin® 70:30 yang merupakan campuran 70% insulin kerja menengah dengan 30% insulin regular, dan Humulin® 70:30. Pemakaian preparat ini dianjurkan bagi pasien yang sudah dapat mengontrol metabolik dengan baik. Kebutuhan insulin diukur berdasarkan berat badan, usia, dan status pubertas anak. Anak yang baru didiagnosis DM tipe-1 mendapatkan dosis inisial 0,5-1,0 unit/kg per hari. Dosis lebih besar diberikan pada anak yang menderita ketoasidosis, pemakaian steroid, serta pada saat pubertas. Sementara dosis yang lebih kecil dibutuhkan pada honeymoon period, saat kebutuhan menurun sampai di bawah dosis inisial (Darsh, 2010)

Sediaan Insulin	Awal Kerja (Onset)	Puncak Kerja (Peak)	Lama Kerja (Duration)	Kemasan
Insulin Prandial (Meal Related)				
Insulin Short Acting				
Reguler (Actrapid®, Humulin® R)	30-60 menit	30-90 menit	3-5 jam	Vial, pen/cartridge
Insulin Analog Rapid Acting				
Insulin Lispro (Humalog®)	5-15 menit	30-90 menit	3-5 jam	Pen/cartridge
Insulin Glulisine (Apidra®)	5-15 menit	30-90 menit	3-5 jam	Pen
Insulin Aspart (Novorapid®)	5-15 menit	30-90 menit	3-5 jam	Pen
Insulin Intermediate Acting				
NPH (Insulatard®, Humulin® N)	2-4 jam	4-10 jam	10-16 jam	Vial, Pen/cartridge
Insulin Long Acting				
Insulin Glargine (Lantus®)	2-4 jam	No Peak	18-26 jam	Pen
Insulin Detemir (Levemir®)	2-4 jam	No Peak	22-24 jam	Pen
Insulin Campuran				
70% NPH 30% Reguler (Mixtard®, Humulin® 30/70)	30-60 menit	Dual	10-16 jam	Pen/cartridge
70% Insulin Aspart Protamin 30% Insulin Aspart (Novomix® 30)	10-20 menit	Dual	15-18 jam	Pen
75% Insulin Lispro Protamin 30% Insulin Lispro (HumalogMix® 25)	5-15 menit	Dual	16-18 jam	Pen/cartridge

Gambar 2.4 Klasifikasi Insulin berdasarkan lama kerja

b) Agonis GLP-1

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel-beta sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada

pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide (PERKENI, 2015).

Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (Liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015, tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml. Dosis awal 0.6 mg perhari yang dapat dinaikkan ke 1.2 mg setelah satu minggu untuk mendapatkan efek glikemik yang diharapkan. Dosis bisa dinaikkan sampai dengan 1.8 mg. Dosis harian lebih dari 1.8 mg tidak direkomendasikan. Masa kerja Liraglutide selama 24 jam dan diberikan sekali sehari secara subkutan (PERKENI, 2015).

2.2.7 Komplikasi

Diabetes dengan kadar glukosa tidak terkontrol memiliki risiko besar untuk mengalami komplikasi vaskular kronik (mikroangiopati dan makroangiopati). Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari *endstage renal disease (ERSD)*, *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Ndraha, 2014).

Black & Hawks (2009) membagi komplikasi Diabetes Melitus menjadi 2 kelompok, yaitu:

1. Komplikasi akut
 - a. Hiperglikemia dan ketoasidosis diabetikum
 - b. Sindrom hiperglikemik hyperosmolar nonketotik
 - c. Hipoglikemik

2. Komplikasi kronik
 - a. Komplikasi makrovaskuler

Merupakan komplikasi yang mengenai pembuluh darah arteri yang lebih besar sehingga dapat menyebabkan aterosklerosis. Kondisi aterosklerosis dapat menimbulkan penyakit seperti : *Coronary Artery Disease (CAD)*, penyakit serebrovaskular, hipertensi, penyakit vaskular perifer dan infeksi.

b. Komplikasi mikrovaskuler

Merupakan komplikasi pada pembuluh darah kecil dan komplikasi unik yang hanya terjadi pada penderita diabetes melitus. Penyakit mikrovaskular diabetic terjadi akibat penebalan membrane basalis pembuluh kapiler,. Beberapa akibat dari gangguan pembuluh darah kapiler, antar lain : retinopati, nefropati, ulkus kaki,dan neuropati.

2.3 Analisa Biaya

Biaya adalah Sesuatu yang dikeluarkan dengan tujuan tertentu yang berbentuk dalam satuan uang serta memiliki nilai tukar tinggi (Mulyadi, 2015). Sedangkan total biaya suatu intervensi adalah biaya yang dikeluarkan untuk memenuhi kebutuhan(Andayani, 2013).

Analisis biaya atau yang biasa disebut *cost analysis* merupakan suatu metode untuk menghitung besarnya pengeluaran (biaya atau *cost*) dalam unit moneter (rupiah), baik yang langsung (*direct cost*) maaupun tidak langsung (*indirect cost*) untuk mencapai tujuan (Bina Pelayanan Kefarmasian, 2013). Evaluasi beban ekonomi penyakit secara riil akan memberikan dasar bagi pemerintah untuk menilai dampak fiskal jangka panjang dari penyakit kronis guna efisiensi ekonomi dan pengembangan strategi, kebijakan atau program pada sistem pembiayaan kesehatan (Zhuo dkk, 2013).

Diabetes Melitus adalah penyakit yang tidak bisa sembuh total, bahkan butuh perawatan lama yang mahal dan menghabiskan biaya yang tidak sedikit. Apalagi sampai komplikasi seperti penyakit jantung, stroke, dan komplikasi lainnya sehinga besaran biaya yang harus dikeluarkan bertambah beberapa kali lipat. WHO memperkirakan kebanyakan Negara diseluruh dunia mengeluarkan 2,5 – 15 persen anggaran kesehatan untuk diabetes melitus (Mursalin, 2016).

Menurut IDF (2011) pengeluaran biaya kesehatan untuk diabetes melitus telah mencapai 465 miliar USD. Biaya itu, terdiri perawatan langsung untuk diabetes 116 miliar USD atau 67% dari total biaya dan juga biaya tidak langsung sebesar 58 miliar USD atau 33%.

Di Indonesia beban biaya yang dikeluarkan untuk diabetes melitus setiap tahunnya sekitar 5 triliun rupiah sampai 8 triliun rupiah. Perkiraan biaya yang timbul setiap tahun tersebut baru meliputi biaya langsung akibat diabetes melitus (Mursalin, 2016). Besarnya pembiayaan dari klaim BPJS tahun 2016 diabetes dan komplikasinya menghabiskan 33% biaya kesehatan atau sekitar 3,27 Triliun rupiah (Elisa,2017).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah lembar pengumpulan data. Bahan yang digunakan adalah resep yang diterima pasien dan perincian biaya pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung

3.2.2 Waktu Penelitian

Pengambilan data penelitian dilaksanakan pada bulan Januari – April 2018. Analisa data dilaksanakan pada bulan Mei 2018 - selesai.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung pada Januari – April 2018.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1 kriteria inklusi

- a) Pasien dengan diagnosa diabetes melitus tipe 2 dan menerima antidiabetik oral.
- b) Pasien yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Era Medika Tulungagung.

3.3.2.2 Kriteria eksklusi

- a) Pasien peserta jaminan kesehatan (BPJS)

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel bebas

Variabel bebas (X) dari penelitian adalah usia pasien, jenis kelamin pasien, dan jenis antidiabetik yang diterimapasien.

3.4.2 Variabel terikat

Variabel terikat (Y) dari penelitian adalah biaya rawat jalan pasien diabetes melitus tipe 2.

3.5 Metode Penelitian

Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan metode deskriptif dengan pengambilan data dilakukan secara *prospektif* terhadap lembar resep serta rincian biaya yang diterima pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan non BPJS di rumah sakit Sakit Era Medika Tulungagung.

3.6 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan sudut pandang institusi (rumah sakit) meliputi:

- a) Menghitung persentase data demografi pasien meliputi jenis kelamin dan umur.
- b) Menghitung persentase profil antidiabetik oral yang diterima pasien.
- c) Perhitungan biaya rata – rata antidiabetik oral per bulan.

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Profil pasien

4.1.1 Profil pasien berdasarkan jenis kelamin

Tabel IV.1 Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi (F)	Persentase (%)
Laki – laki	21	69,1
Perempuan	47	30,9
Total	68	100

Dari jumlah total 68 pasien yang didapat, 47 pasien berjenis kelamin perempuan (69,1%) sedangkan 21 lainnya berjenis kelamin laki – laki (30,9%).

4.1.2 Profil pasien berdasarkan usia

Tabel IV.2 distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Umur	Frekuensi (F)	Persentase (%)
26 – 35	3	4,41
36 – 45	1	1,47
46 – 55	14	20,59
56 – 65	22	32,35
> 65	28	41,18
Total	68	100

Dari 68 pasien yang didapatkan, usia pasien rata – rata 61,9 tahun dengan rentang usia antara 26 sampai > 65 tahun. Pasien yang paling banyak terdiagnosa diabetes melitus adalah pasien berusia > 65 tahun yaitu sebanyak 28 pasien (41,18%).

4.2 Profil pasien berdasarkan antidiabetik oral yang digunakan

4.2.1 Profil antidiabetik tunggal

Tabel IV.3 Profil jenis antidiabetik tunggal yang digunakan

Golongan	Jenis	Generik	Paten	Jumlah	Persentase (%)
<i>α-glucosidase inhibitor</i>	Acarbose	-	5	5	17,24
Biguanid	Metformin	5	2	6	20,69
	Metformin XR	-	2	2	6,9
Tiazolidindion	Pioglitazon	-	1	1	3,45
Sulfonilurea	Glimepiride	13	1	14	48,27
	Gliklazid	-	1	1	3,45
Total				29	100

Dari 68 pasien terdapat 29 pasien yang mendapat terapi antidiabetik tunggal. Berdasarkan data diatas dapat diketahui bahwa jenis antidiabetik tunggal yang sering diterima oleh pasien yaitu glimepiride (sulfonilurea) dengan persentase sebesar 48,27%. Jenis Antidiabetik yang sering digunakan selanjutnya yaitu metformin (biguanid) sebesar 20,69 %, acarbose (*α -glucosidase inhibitor*) sebesar 17,24%, metformin XR (biguanid) sebesar 6,9%, gliklazid (sulfonilurea) dan pioglitazone (tiazolidindion) dengan persentase masing – masing sebesar 3,45%.

4.2.2 Profil antidiabetik kombinasi

Tabel IV.4 Profil jenis antidiabetik kombinasi yang digunakan

Golongan	Jenis	Frekuensi (F)	Persentase (%)
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea + biguanid	acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin	4	10,26
	acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin + metformin XR	3	7,7
	acarbose + glibenklamide + metformin	2	5,13
	acarbose + glimepiride + metformin XR	1	2,6
biguanid + sulfonilurea	metformin + gliklazid	5	12,8
	metformin XR + glimepiride	5	12,8
	metformin + glibenklamide	7	17,95
	metformin + glimepiride	10	25,64
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea	acarbose + glimepiride	2	5,12
Total		39	100

Dari 68 pasien 39 pasien menerima terapi antidiabetik kombinasi. Berdasarkan data di atas dapat diketahui bahwa jenis antidiabetik oral kombinasi yang paling sering diterima pasien adalah kombinasi metformin (Biguanid) + glimepiride (Sulfonilurea) sebanyak 10 kasus (25,64 %). Dan kombinasi yang paling sedikit diterima pasien yaitu kombinasi acarbose + glimepiride + metformin XR yaitu sebanyak 1 kasus (2,6%).

4.3 Biaya antidiabetik oral

4.3.1 Biaya antidiabetik oral tunggal

Tabel IV.5 Biaya antidiabetik oral tunggal per bulan

Golongan	Jenis antidiabetik		Biaya rata – rata per bulan (Rp) \pm SD
<i>α-glucosidase inhibitor</i>	Acarbose	Paten	65.366 \pm 37.855
Biguanid	Metformin	Generik	9.540 \pm 3.725
		Paten	37.125 \pm 0
	Metformin XR	Paten	115.500 \pm 23.335
Tiazolidindion	Pioglitazon	Paten	206.250 \pm 0
Sulfonilurea	Glimepiride	Generik	52.275 \pm 0
		Paten	220.846 \pm 0
	Gliklazid	Paten	10.680 \pm 0

Dari Tabel IV.5 dapat diketahui biaya terapi antidiabetik oral tunggal terbesar adalah terapi antidiabetik glimepiride (paten) yaitu mencapai 220.846 \pm 0 per bulan. Dan biaya antidiabetik oral terendah adalah metformin (generik) yaitu sebesar 9.540 \pm 3.725.

4.3.2 Biaya Antidiabetik Oral Kombinasi

Tabel IV.6 Biaya antidiabetik oral kombinasi per bulan

Golongan	Jenis Antidiabetik	Biaya Rata - Rata Per Bulan (Rp) ± SD
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea + biguanid	acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin	498.058 ± 170.241
	acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin + metformin XR	827.928 ± 274.499
	acarbose + glibenklamide + metformin	241.001 ± 100.402
	acarbose + glimepiride + metformin XR	306.825 ± 0
biguanid + sulfonilurea	metformin + gliklazid	64.419 ± 47.170
	metformin XR + glimepiride	190.302 ± 93.237
	metformin + glibenklamide	150.669 ± 169.548
	metformin + glimepiride	96.679 ± 54.967
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea	acarbose + glimepiride	220.665 ± 107.912

Dari Tabel IV.6 dapat diketahui biaya terapi antidiabetik oral kombinasi terbesar adalah terapi antidiabetik kombinasi golongan *α-glucosidase inhibitor* + Sulfonilurea + Biguanide (acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin + metformin XR) yaitu mencapai 827.927,5 ± 274.498,7 per bulan. Dan biaya antidiabetik oral kombinasi terendah adalah kombinasi metformin + gliklazid yaitu sebesar 64.419 ± 47.170.

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Gambaran Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan pada 832 pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di RS Era Medika pada bulan Januari – April 2018. Setelah dilakukan penelitian pada 832 pasien didapatkan 68 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 832 berkurang 764 karena pasien membayar pengobatan menggunakan jaminan kesehatan dan pasien yang menerima antidiabetik non oral.

5.1.1 Profil pasien berdasarkan jenis kelamin

Berdasar jenis kelamin, dari 68 responden yang memenuhi kriteria terdapat 47 pasien perempuan (69,12%) dan 21 pasien laki-laki (30,8%). Menurut penelitian yang dilakukan Irawan (2010) analisis antara jenis kelamin dengan kejadian DM Tipe 2, prevalensi kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi dari pada laki – laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita diabetes melitus tipe 2 .

Menurut Imam Soeharto (2013) jumlah lemak laki – laki dewasa antara 15 – 20 % dari berat badan total dan perempuan sekitar 20 – 25 %. Jadi peningkatan kadar lipid (lemak darah) pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki – laki, sehingga faktor risiko terjadinya diabetes melitus pada perempuan 3 – 7 kali lebih tinggi dibandingkan pada laki – laki yaitu 2-3 kali.

5.1.2 Profil pasien berdasarkan usia

Pada penelitian ini, pasien dikelompokkan berdasarkan usia seperti terlihat pada tabel IV.2. Pengelompokan pasien berdasarkan usia tersebut dilakukan untuk mengetahui pada rentang berapa kasus diabetes melitus tipe 2 banyak terjadi.

Penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami peningkatan jumlah kasusnya pada umur di atas 40 tahun, dan jumlah kasus paling banyak terjadi pada umur > 65 tahun (41,18%). Data tersebut sesuai dengan pernyataan dari *American Diabetes Association* (ADA), bahwa usia di atas 45 tahun merupakan salah satu faktor risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 (ADA,2015).

Penelitian Trisnawati (2013) juga mengemukakan bahwa antara umur dengan kejadian diabetes melitus menunjukkan adanya hubungan yang signifikan. Kelompok umur < 45 tahun merupakan kelompok yang kurang berisiko menderita DM Tipe 2. Risiko pada kelompok ini 72 persen lebih rendah dibanding kelompok umur ≥ 45 tahun. Selain itu, studi yang dilakukan Sunjaya (2009) juga menemukan bahwa kelompok umur yang paling banyak menderita diabetes melitus adalah kelompok umur 45-52 sebesar 47,5%. Peningkatan risiko terjadinya diabetes seiring dengan umur, khususnya pada usia lebih dari 40 tahun. Hal ini disebabkan karena pada usia tersebut mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa. Adanya proses penuaan menyebabkan berkurangnya kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin. Selain itu pada individu yang berusia lebih tua terdapat penurunan aktivitas mitokondria di sel-sel otot sebesar 35%. Hal ini berhubungan dengan peningkatan kadar lemak di otot sebesar 30% dan memicu terjadinya resistensi insulin (Trisnawati, 2013).

5.2 Profil Pasien Berdasarkan Terapi Antidiabetik Oral

Penggunaan antidiabetik pada penderita DM tipe 2 merupakan suatu hal yang cukup penting ketika pengaturan pola hidup tidak memberikan hasil yang memuaskan untuk mencapai kadar glukosa darah pada rentang normal untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi akibat DM. Terapi antidiabetik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Era Medika secara umum menggunakan golongan sulfonilurea, *α -glucosidase inhibitor*, dan biguanid. Sulfonilurea bekerja dengan memacu sekresi insulin. Biguanid bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin. *α -glucosidase inhibitor* bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (PERKENI,2015).

5.2.1 Antidiabetik Tunggal

Antidiabetik tunggal yang paling banyak digunakan adalah golongan sulfonilurea (51,72%) dan biguanid (27,6%). Antidiabetik lain yang digunakan adalah golongan *α-glucosidase inhibitor* (17,24%) dan tiazolidindion (3,44%).

Antidiabetik tunggal yang paling banyak digunakan adalah glimepiride (golongan sulfonilurea) yaitu sebanyak 14 kasus (48,28%), hal ini dikarenakan obat-obatan golongan sulfonilurea adalah obat yang efektif menurunkan kadar gula darah. Golongan sulfonilurea memiliki efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang. Namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih (PERKENI, 2011). Sedangkan golongan sulfonilurea yang sedikit diresepkan adalah gliklazid yang hanya terdapat terdapat 1 kasus (3,45%).

Sulfonilurea adalah obat oral kedua yang paling banyak diresepkan untuk pengobatan DM tipe 2. Berdasarkan rekam medik keamanan dan keefektifannya, banyak dokter merasa nyaman menggunakannya pada pasien DM tipe 2. Efek sampingnya yang sering dikenal adalah hipoglikemik (Curtis *et al.*, 2017). Obat pilihan untuk penderita diabetes melitus dengan berat badan kurang atau lebih serta tidak mengalami ketoasidosis yaitu golongan sulfonilurea. Sulfonilurea dapat menurunkan kadar glukosa darah disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas, sehingga obat ini mampu meningkatkan sekresi insulin. Glimepiride dapat menurunkan kadar HbA1c seperti metformin dengan aman, namun terdapat efek peningkatan berat badan yang lebih besar (Diani *and* Pulungan, 2010). Glimepiride memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal dan untuk pasien yang beresiko tinggi yaitu pasien usia lanjut, pasien dengan gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat dapat diberikan obat ini.

Studi tersamar ganda terkontrol plasebo yang dilakukan oleh Klepzig dkk menunjukkan bahwa glimepiride mempertahankan prekondisi miokardium,

sehingga glimepiride lebih aman digunakan pada pasien-pasien yang berisiko mengalami komplikasi kardiovaskular (Klepzig H, 2009).

Antidiabetik lain yang juga sering digunakan adalah metformin (biguanid) sebanyak 6 kasus (20,69%) sedangkan metformin XR (biguanid), hanya 2 kasus (6,9%). Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. *United kingdom prospective diabetes study* mempertimbangkan obat ini sebagai lini pertama dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 dengan kondisi obesitas, jika toleran, dan tidak kontraindikasi bagi pasien (Alawadhi, 2008). Tetapi dalam penelitian ini tidak dapat diketahui informasi berat badan pasien karena informasi berat badan tidak tercantum dalam lembar resep. Obat ini bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa – senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia (Hongdiyanto Arnold, 2014).

Berdasarkan data dari International Diabetes Center (IDC) metformin juga direkomendasikan sebagai pilihan obat utama manajemen terapi diabetes tipe 2, diberikan ketika kadar glukosa darah puasa (fasting plasma glucose/FPG) sekitar 150 – 200 mg/ml. pengobatan dilihat selama 3 bulan, jika pengobatan dengan metformin ini tidak toleran atau kontraindikasi dengan pasien baru dilakukan terapi kombinasi dua obat (Kendal, 2009). Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan keadaan seperti: $GFR < 30 \text{ mL/menit/1,73m}^2$, adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung).

Penggunaan antidiabetik acarbose (golongan α -glukosidase inhibitor) yaitu sebanyak 5 kasus (17,24%). Acarbose akan bersaing dengan amilum makanan untuk mendapatkan situs katalitik enzim amylase (pankreatik α -amilase) yang seyogyanya akan mengubah amilum menjadi glukosa sederhana, akibatnya reaksi tersebut akan terganggu, sehingga kenaikan gula darah setelah makan dapat dikendalikan.

Antidiabetik tunggal yang juga jarang digunakan pasien yaitu pioglitazone (golongan tiazolidindion) yang hanya 1 kasus (3,45%). Disamping harganya yang lebih mahal dibanding obat antidiabetik oral lainnya dan bukan merupakan *first-*

line terapi diabetes melitus tipe 2. Tiazolidindion, termasuk rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone, dan troglitazone, telah digunakan secara luas sebagai obat anti-diabetes yang bekerja dengan mengubah sensitivitas insulin melalui aktivasi PPAR γ (Quinn *et al*, 2008). Namun, efek samping termasuk hepatotoksisitas, penyakit kardiovaskular, dan kanker kandung kemih telah membatasi sebagian penjualan / penggunaannya di AS dan Eropa (Yang DR *et al*, 2013).

Penggunaan pioglitazone untuk terapi diabetes mellitus tipe 2 masih menjadi perdebatan dalam FDA (*Food and Drug Administration*). Dalam berbagai studi mengatakan bahwa penggunaan obat pioglitazone dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung dan risiko osteoporosis. Menurut penelitian Piccini *et al* (2011) menggunakan Adverse Event Reporting System dari FDA menyebutkan bahwa risiko kandung kemih 4 kali lebih besar pada penggunaan pioglitazone dibandingkan obat antidiabetik oral lainnya dengan *odds ratio* 4,3 (95% CI, 2.82 – 6.52).

Menurut penelitian Wei (2013) dengan General Practice Research Database (GPRD) penggunaan pioglitazone tidak secara signifikan menyebabkan kanker kandung kemih dibandingkan dengan obat antidiabetik oral lainnya dengan Hazard ratio 1,16 (95% CI, 0,83 – 1,62). Pemerintah Negara Jerman dan Perancis secara resmi menghentikan penggunaan pioglitazone dalam negaranya, sedangkan FDA juga memberi peraturan untuk selalu memberikan *labelling*/peringatan pada pasien yang akan menggunakan tiazolidindion sebagai pilihan terapi, terutama pasien yang mengalami kanker kandung kemih.

Studi awal menunjukkan bahwa tiazolidindion mungkin memiliki efek protektif pada kanker paru-paru tetapi tidak pada kanker kolorektal, prostat, atau payudara (Govindrajan, 2007). Laporan lain menunjukkan bahwa tiazolidindion juga dapat mengurangi pertumbuhan sel kanker prostat (PCa) (Bolden 2012). Namun, laporan lain menunjukkan bahwa penggunaan tiazolidindion sebagai terapi lanjutan pada pasien diabetes dapat menyebabkan peningkatan risiko kanker kandung kemih pada beberapa pasien, yang menimbulkan kekhawatiran apakah

pengobatan tiazolidindion lanjutan pada pasien diabetes juga mungkin memiliki risiko yang dapat meningkatkan perkembangan kanker lainnya.

Temuan terbaru (Xie S, 2009) menunjukkan tiazolidindion juga dapat berfungsi sebagai ligan / aktivator untuk mengaktifkan reseptor nuclear TR4 (*testicular nuclear receptor 4*). Secara In vitro dan in vivo juga ditemukan bahwa status ekspresi TR4 di kanker prostat mungkin dapat mengubah kemampuan tiazolidindion untuk menginduksi perkembangan kanker Prostat.

PPAR γ diyakini bertindak sebagai penekan tumor pada tumor prostat, payudara dan kolon dengan menginduksi apoptosis (Kim et al. 2007). Namun peran TR4 dalam perkembangan kanker Prostat dapat menjadi penambah metastasis Ca Prostat atau sebagai penekan pengembangan Ca Prostat. PPAR γ - *mediated apoptosis* dan diferensiasi sel telah ditemukan bermanfaat dalam kemoterapi berbagai jenis kanker termasuk prostat, payudara, dan usus besar (Koeffler 2003, Philips et al. 2004, Kim et al. 2007).

Pada terapi farmakologi diabetes melitus, apabila satu macam antidiabetik oral tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah, maka dianjurkan menggunakan kombinasi daripada meningkatkan dosis, untuk menurunkan risiko munculnya efek samping seperti hipoglikemi dan toksisitas. Kombinasi dimulai dari 2 sampai 4 macam antidiabetik yang berbeda mekanisme aksinya (PERKENI, 2015).

5.2.2 Antidiabetik Kombinasi

Dari tabel IV.4 terlihat bahwa terdapat 39 pasien yang mendapatkan terapi antidiabetik kombinasi. Terapi kombinasi metformin (biguanid) dan glimepiride (sulfonilurea) merupakan terapi yang paling banyak digunakan, yaitu sebanyak 10 kasus (25,64%). Menurut ADA, antidiabetik yang sesuai untuk pasien DM tipe 2 yang masih ringan maupun menengah tingkat keparahannya adalah golongan sulfonilurea dan atau golongan biguanid.

Penambahan glimepiride terhadap terapi metformin telah dipelajari pada suatu studi yang melibatkan 370 pasien yang terbagi menjadi kelompok metformin, kelompok glimepiride, dan kelompok metformin+glimepiride. Studi

menunjukkan bahwa kombinasi glimepiride dan metformin lebih efektif dalam mengendalikan glukosa darah dibandingkan dengan pemakaian kedua obat sebagai monoterapi. Terapi kombinasi juga secara bermakna lebih efektif dalam menurunkan HbA1c (PERKENI, 2015).

Sebuah studi di Korea menunjukkan bahwa dibandingkan dengan metformin yang dititrasi, kombinasi dosis tetap glimepiride/metformin lebih efektif dalam mengendalikan glukosa darah, dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien DM tipe 2 yang tidak dapat terkendali dengan baik dengan monoterapi metformin dosis rendah. Kombinasi glimepiride/metformin juga menunjukkan kendali glikemik yang superior dibandingkan dengan metformin atau glimepiride saja (Kim H, 2014)

Penggunaan antidiabetik kombinasi terbanyak kedua yaitu Metformin (golongan biguanid) pemicu sekresi insulin dan glibenklamide (golongan sulfonilurea) penghambat glukoneogenesis sebanyak 7 kasus (17,95%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Guidoni *et al* di Soa Paolo Brazil (2012) didapatkan dari 3.892 penderita DM tipe 2 yang memakai metformin (penghambat glukoneogenesis) dan glibenklamide (pemicu sekresi insulin) sejumlah 1.112 orang (28,6%) (Guidoni CM, 2012). Pemberian dua macam obat oral apabila obat monoterapi tidak dapat mencapai target HbA1c <7% dalam waktu 3 bulan maka terapi dapat ditingkatkan menjadi kombinasi 2 obat, yaitu terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama ditambah dengan dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda, atau HbA1c pasien sejak awal $\geq 9\%$ maka dapat langsung diberikan kombinasi 2 obat oral (PERKENI, 2015).

Penggunaan Glibenklamide pada pasien usia lanjut harus di monitoring lebih lanjut hal ini karena glibenklamide lebih sering menimbulkan efek hipoglikemia. Untuk menghindari risiko hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti lansia, gangguan faal hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang. Untuk geriatri dianjurkan menghindari penggunaan glibenklamid, dan sebagai alternatifnya digunakan sulfonilurea kerja singkat seperti gliklazid (Kendal, 2009).

Menurut *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) golongan pemicu sekresi insulin dengan golongan penghambat glukoneogenesis merupakan kombinasi rasional karena kedua golongan ini memiliki cara kerja yang sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara monoterapi, pemberian obat golongan pemicu sekresi insulin ataupun penghambat glukoneogenesis secara monoterapi hanya 50% yang dapat mencapai pengendalian DM meski sudah menggunakan dosis maksimal. Senyawa dari golongan pemicu sekresi insulin yang paling banyak digunakan adalah glibenklamid yang dapat menurunkan Gula Darah Puasa (GDP) sebesar 36% dan glukosa 2 jam *Post Prandial* sebesar 21,6% (Soegondo dalam Sari, 2016).

Antidiabetik kombinasi Metformin (golongan biguanid) dan gliklazid (golongan sulfonilurea) sebanyak 5 kasus (12,8%) serta Metformin XR (golongan biguanid) dan glimepiride (golongan sulfonilurea) sebanyak 5 kasus (12,8%). Terapi awal yang paling sering digunakan untuk diabetes melitus adalah metformin dari golongan biguanide yang bekerja menurunkan glukosa hepatic pada pasien Diabetes melitus tipe 2. Namun, monoterapi metformin sering gagal untuk mempertahankan kontrol glukosa yang memadai jangka panjang. Oleh karena itu, menggabungkan metformin dengan terapi lain seperti sulfonilurea adalah langkah selanjutnya untuk mempertahankan kontrol gula darah.

Sulfonilurea adalah insulin secretagogues yang bertindak secara khusus dengan saluran *ATP-sensitive potassium* (KATP) di membran sel beta. Dengan memilih sulfonilurea yang secara selektif menargetkan saluran potassium adenosin yang tergantung pada pankreas adenosin, maka dimungkinkan untuk mendapatkan kontrol glukosa darah yang efektif tanpa menghambat mekanisme kardioprotektif endogen. Gliklazid adalah salah satu agen yang bertindak selektif pada saluran KATP dari sel beta pankreas tanpa berinteraksi dengan saluran KATP kardiovaskular dan karenanya dapat dengan aman digunakan pada pasien dengan penyakit jantung iskemik.

Hasil penelitian Pareek (2010) mengungkapkan bahwa pemberian terapi obat kombinasi metformin dan gliklazid secara teratur selama 90 hari menurunkan kolesterol total, trigliserida, dan LDL tetapi memiliki sedikit efek pada tingkat

HDL. Kombinasi gliklazid / metformin, setelah 90 hari pengobatan, meningkatkan kontrol metabolik sebagaimana dinilai oleh perubahan HbA1c, FPG, dan PPG. Penambahan gliklazid untuk metformin adalah pengobatan yang efektif untuk pasien yang tidak terkontrol secara memadai pada sulfonilurea atau metformin saja. Kombinasi gliklazid + metformin mencapai kontrol glikemik yang baik tanpa risiko efek samping tambahan (Pareek, 2010).

Kombinasi antidiabetik Acarbose (golongan *α -glucosidase inhibitor*) + glibenklamide (golongan sulfonilurea) sebanyak 2 kasus (5,12%). Menurut penelitian Rosak (2012) Monoterapi glibenclamid menghasilkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan acarbose + glibenklamide, namun kombinasi acarbose + glibenklamide menunjukkan kecenderungan berkurang untuk episode hipoglikemik dibandingkan dengan glibenclamide saja. Secara keseluruhan, hipoglikemik terjadi pada penggunaan glibenclamide, berbeda dengan acarbose plus glibenclamide atau dengan acarbose saja. Terapi kombinasi Acarbose plus glibenclamide menghasilkan efek penurunan glukosa aditif dan mengurangi risiko hipoglikemia. Acarbose memodifikasi sekresi insulin yang diinduksi oleh glibenclamide, yang menjelaskan risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan dengan monoterapi glibenclamide (Rosak C, 2012).

Kombinasi obat anti hiperglikemik oral dengan pemberian tiga macam obat oral yaitu acarbose (golongan *α -glucosidase inhibitor*) + glibenklamide (golongan sulfonilurea) + metformin (golongan biguanid) sebanyak 2 kasus (5,12%) serta kombinasi acarbose (golongan *α -glucosidase inhibitor*) + glimepiride (golongan sulfonilurea) + metformin XR (golongan biguanid) sebanyak 1 kasus (2,6%). Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Putri (2013) di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad didapatkan pemberian tiga macam obat yang terbanyak yaitu dari golongan pemicu sekresi insulin, penghambat glukoneogenesis dan penghambat glukosidase alfa (17,5%) (Putri, 2013).

Menurut PERKENI 2011 apabila dengan dua kombinasi obat oral belum mencapai target pengendalian glukosa darah dapat dilanjutkan dengan pemberian

kombinasi tiga obat. Kombinasi tiga obat menurut PERKENI 2011 yaitu metformin, sulfonilurea, *Alfa Glukosidase Inhibitor* (AGI), glinid, tiazolidindion, dan DPP-IV *Inhibitor* (PERKENI, 2011). Indikasi pemberian kombinasi tiga obat oral yaitu tidak tercapai kadar glukosa darah serta pasien menolak untuk diberikan insulin sehingga diberikan tiga kombinasi obat oral secara maksimal dengan meningkatkan dosis dan frekuensi pemakaian obat. (A, 2013). Pemberian kombinasi tiga obat oral akan meningkatkan biaya yang lebih tinggi serta efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian metformin dan insulin. Kadar A1c pasien yang diberi kombinasi tiga obat yaitu A1c >9% (Sari, 2016).

Sedangkan untuk penggunaan antidiabetik kombinasi acarbose (golongan *α -glucosidase inhibitor*) + glimepiride (golongan sulfonilurea) + glibenklamide (golongan sulfonilurea) + metformin (golongan biguanid) sebanyak 4 kasus (10,26%). Serta kombinasi antidiabetik acarbose (golongan *α -glucosidase inhibitor*) + glimepiride (golongan sulfonilurea) + glibenklamide (golongan sulfonilurea) + metformin + metformin XR (golongan biguanid) sebanyak 3 kasus (7,7%). Penelitian mengenai efikasi kombinasi tiga antidiabetika oral sangatlah sedikit, hal ini dikarenakan penambahan Antidiabetik oral ketiga mempunyai batasan dalam menurunkan HbA1c, yaitu tidak akan lebih dari 1,5 - 2%, sehingga insulin lebih merupakan pilihan yang cocok untuk pasien DM yang kontrol kadar gula darahnya sangat buruk (HbA1c >9,5 %) dengan terapi kombinasi 2 ADO (Gamble, 2008). Terapi kombinasi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang kontrol glukosa darahnya buruk, dapat menyebabkan risiko berkembangnya komplikasi dan terjadinya efek samping obat (Andayani, 2009).

Menurut PERKENI (2015), Terapi dengan obat antihiperqlikemia oral kombinasi baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination* dalam bentuk tablet tunggal, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu dapat terjadi sasaran kadar glukosa darah yang belum tercapai, sehingga perlu diberikan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral dari kelompok yang berbeda atau kombinasi obat

antihyperglykemia oral dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga obat antihyperglykemia oral dapat menjadi pilihan. Apabila sasaran pengendalian kadar glukosa darah masih belum tercapai, maka dapat diberikan kombinasi antidiabetik oral dengan insulin.

5.3 Analisa biaya penggunaan antidiabetik oral

Diabetes melitus merupakan penyakit yang memerlukan pengobatan seumur hidup, sehingga diperlukan biaya yang tidak sedikit untuk mengobati penyakit tersebut. Sampai saat ini sebagian masyarakat belum menyadari besar biaya yang akan dikeluarkan bagi seorang penderita DM yang sudah berat dibandingkan bila penanganan tersebut lebih dini. Biaya obat antidiabetik rata-rata yang diberikan tercantum dalam tabel IV.5 dan IV.6

Dari Tabel IV.5 diketahui biaya antidiabetik oral tunggal terbesar adalah Glimpiride (paten) yaitu sebesar 220.846 rupiah per bulan. Sedangkan biaya untuk glimepiride (generik) hanya 52.275 rupiah per bulan. Biaya obat antidiabetik oral tunggal per bulan sangat bervariasi hal ini tergantung dari dosis, jumlah obat, dan jenis antidiabetik yang diterima pasien. Biaya untuk acarbose (paten) sebesar 65.366 ± 37.855 per bulan. Pioglitazone (paten) sebesar 206.250 ± 0 rupiah per bulan. Dan biaya untuk Gliklazid (paten) sebesar 10.680 ± 0 . Dan biaya terendah dari antidiabetik oral tunggal yaitu metformin (Generik) sebesar 9.540 rupiah per bulan. Untuk Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Curtis L (2017) antidiabetik yang sering menjadi obat pilihan adalah Metformin, karena metformin memiliki efektivitas yang baik dengan biaya yang rendah (Curtis L, 2017). Penggunaan Biguanid dapat menghemat biaya terapi 39,87% sampai 40,97% (Gu S., 2015). Biaya untuk metformin (paten) sebesar 37.125 rupiah per bulan dan untuk golongan biguanid biaya tertinggi yaitu metformin XR sebesar 115.500 ± 23.335 rupiah per bulan.

Pada tabel IV.6 dapat dilihat bahwa biaya antidiabetik terbesar adalah terapi kombinasi acarbose + glimepiride + glibenklamid + metformin + metformin XR (golongan *α -glucosidase inhibitor*, sulfonilurea, dan biguanid)

yaitu sebesar 827.928 ± 274.499 . Menurut (Hartanto, 2017) dari data biaya antidiabetik oral terbesar adalah terapi dengan tiga kombinasi yaitu sulfonilurea kombinasi biguanid dan *α -glukosidase inhibitor* memiliki biaya kombinasi tertinggi. Penggunaan antidiabetik dengan 3 macam antidiabetik memerlukan biaya kurang lebih 3 kali dibandingkan dengan pemberian antidiabetik oral tunggal. Pada beberapa pasien masih ada yang hanya menggunakan satu macam antidiabetik oral dan gula darahnya masih bisa dikontrol dengan baik.

Biaya antidiabetik kombinasi juga bervariasi, biaya untuk kombinasi antidiabetik acarbose + glimepiride + glibenklamide + metformin mencapai 498.058 ± 170.241 per bulan. Kombinasi acarbose + glibenklamide + metformin sebesar 241.001 ± 100.402 per bulan. Dan biaya antidiabetik oral kombinasi acarbose + glimepiride + metformin sebesar 306.825 ± 0 per bulan.

Biaya antidiabetik kombinasi golongan sulfonilurea dan biguanid berbeda – beda tergantung jenis antidiabetik yang digunakan. Biaya Kombinasi metformin + gliklazid 64.419 ± 47.170 rupiah per bulan, metformin XR + glimepiride mencapai 190.302 ± 93.237 rupiah per bulan, metformin + glibenklamide sebesar 150.669 ± 169.548 rupiah per bulan, dan biaya kombinasi metformin + glimepiride sebesar 96.679 ± 54.967 rupiah per bulan. Sedangkan biaya untuk kombinasi antidiabetik golongan *α -glukosidase inhibitor* + sulfonilurea yaitu kombinasi acarbose + glimepiride sebesar 220.665 ± 107.912 rupiah per bulan.

Menurut Gani (2009) perbedaan biaya yang harus dibayarkan pasien itu disebabkan adanya beberapa faktor, rerata jumlah obat per lembar resep, jenis obat yang diterima pasien (generic/paten), dan dosis obat. Penggunaan obat yang tidak rasional juga akan memicu kenaikan jumlah macam obat sehingga semakin banyak efek samping yang terjadi dan kasus terjadinya komplikasi serta semakin tingginya biaya yang harus dikeluarkan untuk mendapatkan pelayanan kesehatan (Gani, 2009). Selain itu karena terbatasnya sediaan generik untuk beberapa macam jenis antidiabetik oral sehingga hanya ada sediaan bermerk (Paten) yang menjadikan biaya antidiabetik oral lebih tinggi karena Menurut Rina (2014) harga obat generik jauh lebih murah dibandingkan obat paten atau bermerk.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 KESIMPULAN

1. Hasil penelitian profil Pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Era Medika berdasar jenis kelamin menunjukkan terdapat 47 pasien perempuan (69,12%) dan 21 pasien laki-laki (30,8%). Dan berdasarkan umur jumlah kasus paling banyak terjadi pada umur 56 sampai 75 tahun (61,7%).
2. Profil Antidiabetik oral tunggal yang paling banyak digunakan adalah glimepiride (sulfonilurea) sebesar 48,27 %. Sedangkan untuk terapi antidiabetik oral kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan metformin (biguanid) dan glimepiride (sulfonilurea) yaitu sebesar 30,8 %.
3. Biaya antidiabetik oral terbesar adalah terapi kombinasi acarbose (*α -glukosidase inhibitor*) + glimepiride (sulfonilurea) + glibenklamid (sulfonilurea) + metformin XR (biguanid) yaitu sebesar $827.927,5 \pm 274.498,7$ per bulan sedangkan biaya antidiabetik oral terendah adalah metformin (generik) yaitu sebesar 9.540 ± 3.725 per bulan.

6.2 SARAN

- a. Bagi peneliti selanjutnya

Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai analisa biaya dengan metode penelitian farmakoekonomi yang lain seperti *cost effectiveness analysis* sehingga bisa menggambarkan analisa biaya terapi diabetes melitus tipe 2 secara luas.

b. Bagi rumah sakit

Melakukan monitoring dan evaluasi pada pasien yang menerima antidiabetik oral, terutama pada pasien yang menerima antidiabetik kombinasi untuk meminimalisir efek samping obat.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA, 2014. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suplement 1).
- ADA, 2015. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 38.
- Aoyama, Hilawe EH, Hiroshi Yatsuya H, Kawaguchi L., 2013. Difference by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-saharan Africa; a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 91(9).
- Alawadhi, SS., Clifford R.M., Sunderland, V.B., Hacket L.R.P., Farah H., Shareef, T. M., 2008. Do Contraindication to Metformin Therapy Deprive Type 2 Diabetic Patient of Its Benefit?. *International Journal of Diabetes & Metabolism*, Volume 16, pp. 81 - 84.
- Alberti, K. George M. M., P. Zimmet J. Shaw., 2007. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, Volume 24.
- Allredge, B.K., Corelli, R.L., Ernst, M.E., 2012. *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Andayani, Tri Murti., Mohamed Izham Mohamed Ibrahim, Ahmad H. Asdie., 2009. Pengaruh kombinasi terapi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(4), pp. 224-230.
- Andayani, T., 2013. *Farmakoekonomi, Prinsip dan Metodologi*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Black J., Hawks J., Keene A.M 2009. *Medical Surgical Nursing : Clinical for Management Positive Outcome. 8 Edition*. USA : Elsevier Saunders Company.
- Bina Pelayanan Kefarmasian, 2013. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*, Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

- Bolden A, Bernard L, Jones D, Akinyeke T, Stewart LV. 2012. The PPAR gamma agonist troglitazone regulates Erk 1/2 phosphorylation via a PPAR γ -independent, MEK-dependent pathway in human prostate cancer cells. *PPAR Res* 2012, 929052.
- Curtis L, T., Repas, T. and Alvares C., 2017. *Pharmacotherapy a Pathophysiology Approach 10th edition, Journal of Chemical Information and Modeling*. New York.: McGraw-Hill Companies.
- Daneman D. 2008. *Farmakologi klinik insulin*. Dalam: Radde IC, MacLeod SM. Suyono J, alih bahasa. Masyrof M, editor. Farmakologi dan terapi pediatri. Jakarta: Hipokrates.482-92.
- Drash AL.2010. *Diabetes mellitus in the child*. Dalam: Lifshitz F, penyunting. Pediatric Endocrinology. Edisi ke-3. New York: Marcel Dekker. 555-628
- David J. Pettitt, e. a., 2014. Prevalence of Diabetes in U.S. Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, Volume 37.
- Diani, Pulungan A., 2010. Tata Laksana Metformin Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Anak Dibandingkan dengan Obat Antidiabetes Oral Lain. *Sari Pediatri*, Volume 11, pp. 295 - 400.
- Dipiro, Joseph T, *et al.*, 2009, *Pharmacotherapy Handbook 7th edition*, Mc Graw Hill, New York.
- Dipiro, Joseph T., *et al.* 2011. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 8th Edition*. New York: McGraw Hill.
- Dipiro, Joseph T *et al.*, 2015. Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition. In: New York: McGraw-Hill Education, p. 734.
- Fatimah, Restyana Noor., 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *J MAJORITY* , 4(5).
- Finkelstein, E.A., Chay, J., Bajpai, S., 2014. The Economic Burden of Self-Reported and Undiagnosed Cardiovascular Diseases and Diabetes on Indonesian Households. *PLoS ONE* , Volume 9.
- Fitri, Elni . Tri Murti Andayani, Endang Suparniati, 2015. Analisis Biaya Penyakit Diabetes Mellitus. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 5(1).
- Gamble, J. M., Simpson, S. H., Brown, L. C. and Johnson, J. A., 2008. Insulin versus An Oral Antidiabetic Agent as Add-On Therapy in Type 2 Diabetes

- After Failure of an Oral Antidiabetic Regimen: A Meta Analysis. *Open Medicine*, 2(2).
- Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. 2007. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 25, 1476–1481.
- Guidoni CM, Borges AP, Freitas OD, Pereira LR., 2012. Prescription pattern for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. *Pharmaceutical Assistance and Clinical Pharmacy Research Center (CPAFF)*, 56(2).
- Gu S., Tang Z., Shi L., Sawhney M., Hu H. and Dong H, 2015. Cost-Minimization Analysis of Metformin and Acarbose in Treatment of Type 2 Diabetes. *Health Regional*, Issue 6.
- Hartanto, D., 2017. Gambaran Biaya Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Terapi Antidiabetik Oral di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(1), pp. 109 - 116.
- Hongdiyanto Arnold, d., 2014. Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Tahun 2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1).
- IDF, 2011. *IDF Diabetes Atlas*. 5 ed. s.l.:International Diabetes Federation.
- IDF. 2013. *IDF Diabetes Atlas Sixth Edition, International Diabetes Federation 2013*
- IDF.2015. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition, International Diabetes Federation 2015*
- Inamdar, Syed Zia. Kulkani R.V. 2017. Antidiabetics Drug Usage and Related Pharmaceutical Care Issues among Geriatrics and Non-Geriatrics: A Comparative Assessment. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 10 (3)
- Irawan, D., 2010. *Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007)*, Jakarta: Thesis Universitas Indonesia

- Kahn, Steven E *et al.*, 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *www.thelancet.com* , Volume 383.
- Kendal, D.M *et al.*, 2009. Treatment Of Type 2 Diabetes. *European Journal of Internal Medicine*, Volume 20, pp. 5329 - 5339.
- Kemenkes, R., 2013. *Riset Kesehatan Dasar*, Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
- Kim E, Liu NC, Yu IC, Lin HY, Lee YF, Sparks JD, Chen LM & Chang C. 2011. Metformin inhibits nuclear receptor TR4-mediated hepatic stearyl- CoA desaturase 1 gene expression with altered insulin sensitivity. *Diabetes* 60 1493–1503
- Kim H, Kim D, Cha B, Park TS, Kim K, Kim D, Chung CH, Park J, Jang HC, Choi D., 2014. Efficacy of glimepiride/metformin fixeddose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metforminmonotherapy: A randomized, open label, parallel group,multicenter study in Korea.. *J Diabetes Invest* , Volume 5.
- Kim HJ, Hwang JY, Choi WS, Lee JH, Chang KC, Nishinaka T, Yabe-Nishimura C & Seo HG. 2007. Expression of a peroxisome proliferator-activated receptor g 1 splice variant that was identified in human lung cancers suppresses cell death induced by cisplatin and oxidative stress. *Clinical Cancer Research* 13 2577–2583
- Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. 2009. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: A doubleblind placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide.. *European Heart Journal.*, Volume 20, p. 439.
- Koeffler HP. 2013. Peroxisome proliferator-activated receptor g and cancers. *Clinical Cancer Research* 9 1–9.
- Masharani U, Karam JH, German MS. 2014. *Pancreatic hormones & diabetes mellitus*. Dalam: Greenspan FS, Gardner DG, penyunting. Basic and clinical endocrinology. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill. 669-714

- Mursalin. 2016. Analisis Estimasi Biaya Langsung Medis Penderita Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Dr. Abdul Aziz Singkawang Tahun 2013. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 1(2).
- Ndraha, S., 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Tatalaksana Terkini. *Medicinus*, 27(2).
- Pareek, Anil, MD, Nitin Chandurkar, MPharm, Shyamsundar Zawar, MD, Navneet Agrawal, MD. 2010. Evaluation of Efficacy and Tolerability of Gliclazide and Metformin Combination: A Multicentric Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Monotherapy With Sulfonylurea or Metformin. *American Journal of Therapeutics*, Volume 17, p. 559–565.
- PERKENI, 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Tipe 2 di Indonesia 2011*, Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- PERKENI, 2015. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, Jakarta: PB.Perkeni.
- Philips JC, Petite C, Willi JP, Buchegger F & Meier CA. 2014. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers. *Nuclear Medicine Communications* 25 1183–1186.
- Piccini C, *et al.*, 2011. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *American Diabetes Association*.
- Price, S. A., Wilson, L. M., 2007. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6 ed. Jakarta: EGC.
- Putri, L., 2013. *Gambaran penggunaan jenis obat antidiabetes melitus tipe 2 di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Arifin Achmad [Skripsi]*, Pekanbaru: Fakultas Kedokteran Universitas Riau.
- Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ, McVeigh GE. 2008. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 153 p 636–645.
- Rosak C, Haupt E, Walter T, Werner J. 2012. The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on postprandial glucose and insulin

- profiles: additive blood glucose lowering effect and decreased hypoglycaemia.. *Diabetes Nutr Metab*, 15(3).
- Sari, Firdi Dwi , Inayah., Hamidi, M. Yulis., 2016. Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *Jom FK*, 3(1).
- Shin Jen Lin, Chang Yi Lin *et al.* 2015. The Differential Effects of Anti-Diabetic Thiazolidinedione on Prostate Cancer Progression Are Linked to the TR4 Nuclear Receptor Expression Status. *Neoplasia* 17 (4). pp 339-347.
- Song, R., 2016. Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*, Volume 39.
- Su Liu, Shin-Jen Lin, Gonghui Li *et al.* 2014. Differential roles of PPAR γ vs TR4 in prostate cancer and metabolic diseases. *Endocrine-Related Cancer* 21. p R279–R300
- Teixeria, L., 2011. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Biomed Central Cardiovascular Diabetology*, Volume 10.
- Tjay, T.H., Rahardja, K. 2010. *Obat-Obat Penting*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Trisnawati, Shara dkk. 2013. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, Volume 1, p. 5.
- Weber, *et al.*, 2007. Retrospective Study Self-Monitoring of Blood Glucose and Outcome in People with Type 2 Diabetes. *A Health Economic Assessment J Diabetes Sci Technol*, 1(5).
- Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. 2013. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- Weinzimer S, Magge S. 2008. *Type 1 diabetes mellitus in children*. Dalam: Moshang T, penyunting. *Pediatric Endocrinology*. Edisi ke-3. New York: Marcel Dekker. 555-628

- Wild S, Roglic G & Green A *et al.* 2014. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care.* 27:1047-1053
- Wisman, Hakimi, Charles D. Siregar, Melda Deliana. 2007. Pemberian Insulin pada Diabetes Melitus Tipe-1. *Sari Pediatri* 9 (1)
- Xie S, Lee YF, Kim E, ChenLM, Ni J, Fang LY, Liu S, Lin SJ, Abe J, and Berk B, et al. 2009. TR4 nuclear receptor functions as a fatty acid sensor to modulate CD36 expression and foam cell formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106. p 13353–13358.
- Yang DR, Lin SJ, Ding XF, Miyamoto H, Messing E, Li LQ, Wang N, Chang C. 2013. Higher expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ or its activation by agonist thiazolidinedione-rosiglitazone promotes bladder cancer cell migration and invasion. *Urology* 81, 1109.e1101–1109.e1106.
- Zhuo, X., Zhang, P., Hoerger, T.J. 2013. Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Am J. Prev. Med.*, Volume 45.

Lampiran 1

Data pasien

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
1	59	P	Acarbose	750.586	333.130	44,38266	688.260
			Glimepiride				
			Glibenklamide+metformin				
2	84	P	Acarbose	710.715	61.860	8,703911	61.860
3	72	P	Glimepiride	825.801	247.500	29,9709	247.500
4	54	L	Metformin	150.540	4.540	3,01581	13.620
5	59	P	Metformin xr	1.067.205	1.014.960	95,1045	1.018.260
			Acarbose				
			Glimepiride				
			Glibenklamide+metformin				
6	64	P	Metformin	215.082	3.405	1,583117	13.620
7	48	L	Metformin	167.930	80.850	48,14506	69.300
			Gliklazid				
8	65	L	Glibenklamide+metformin	590.880	119.420	20,21053	358.260
9	61	P	Acarbose	408.765	148.485	36,32527	296.970
			Glimepiride				
10	71	P	Pioglitazon	286.460	206.250	71,99958	206.250

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
11	61	P	Glimepiride	473.000	110.000	23,25581	165.000
12	58	P	Glimepiride	506.410	137.500	27,15191	247.500
13	58	P	Glimepiride	1.044.450	330.000	31,59558	330.000
14	60	L	Acarbose	237.180	30.930	13,04073	61.860
15	70	P	Metformin xr	81.902	66.000	80,58411	132.000
16	70	P	Metformin	128.300	99.000	77,1629	99.000
17	52	L	Glibenklamide+metformin	61.300	61.300	100	91.950
18	71	L	Acarbose	227.223	123.720	54,44871	123.720
19	61	L	Glimepiride Metformin	30.905	30.905	100	185.430
20	61	L	Glimepiride Metformin	25.740	15.540	60,37296	53.430
21	55	P	Glimepiride Metformin	88.810	21.960	24,72695	65.880
22	67	P	Glimepiride Metformin	177.940	21.960	12,34124	65.880
23	67	P	Glimepiride Metformin	234.960	84.420	35,92952	168.840
24	27	P	Glimepiride Metformin	34.420	28.140	81,75479	168.840

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
25	59	P	Acarbose	457.855	257.490	56,23833	514.980
			Glimepiride				
26	59	P	Glibenklamide+metformin	1.118.180	251.990	22,53573	514.980
			Acarbose				
27	85	P	Glimepiride	610.785	144.360	23,63516	144.360
			Acarbose				
28	72	P	Glimepiride	494.610	165.000	33,35962	330.000
29	58	P	Metformin xr	930.940	908.260	97,56375	952.260
			Acarbose				
			Glimepiride				
30	44	P	Gliklazid	193.105	4.081	2,113358	17.490
			Metformin				
31	63	L	Gliklazid	161.990	10.680	6,593	10.680
32	48	L	Metformin	199.620	124.980	62,60896	124.980
			Gliklazid				
33	59	L	Glibenklamide+metformin	778.281	179.130	23,01611	358.260
34	66	L	Glimepiride	208.250	80.850	38,82353	173.250
35	66	L	Glimepiride	470.569	80.850	17,18133	173.250

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
36	66	L	Glimepiride	260.285	115.500	44,37444	346.500
37	66	L	Glimepiride	325.369	82.500	25,35583	330.000
38	82	L	Glibenklamide+metformin	184.203	89.565	48,62299	179.130
39	82	L	Acarbose Glibenklamide+metformin	922.416	240.990	26,12596	240.990
40	67	P	Metformin	104.250	6.810	6,532374	6.810
41	67	P	Glibenclamide Metformin	126.300	45.900	36,34204	45.900
42	27	P	Glimepiride Metformin	50.520	28.140	55,70071	84.420
43	27	P	Glibenklamide Metformin	26.680	21.180	79,38531	21.180
44	55	P	Metformin xr Glimepiride	419.485	148.500	35,40055	297.000
45	49	P	Glimepiride Metformin	140.200	21.960	15,66334	65.880
46	55	P	Glimepiride Metformin	401.320	39.420	9,822585	85.260
47	57	P	Glibenklamide+metformin Metformin	59.765	32.125	53,7522	185.940
48	70	L	Glimepiride Metformin	13.275	13.275	100	39.825

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
49	72	P	Glimepiride	692.045	82.500	11,92	165.000
50	72	P	Glimepiride	427.531	165.000	38,59367	165.000
51	59	P	Metformin xr	880.975	835.600	94,84946	513.262,5
			Acarbose				
			Glimepiride				
			Glibenklamide+metformin				
52	72	P	Glimepiride Metformin	83.537,5	28.150	33,69744	68.362,5
53	48	L	Metformin Gliklazid	260.288	185.625	71,31537	92.812,5
54	82	L	Acarbose	528.806	241.012,5	45,57671	241.012,5
			Glibenklamide+metformin				
55	55	P	Metformin xr	364.100	165.000	45,31722	99.000
			Glimepiride				
56	83	P	Acarbose	321.864	92.812,5	28,8359	61.875
57	70	P	Metformin	490.090	4.550	0,928401	6.825
58	57	P	Glimepiride	212.259	82.500	38,86766	165.000
59	57	P	Metformin	29.850	24.750	82,91457	37.125
60	59	P	Acarbose	691.394	257.512,5	37,24542	274.012,5
			Glimepiride				
			Glibenklamide+metformin				
61	82	P	Glimepiride	77.000	22.000	28,57143	33.000

No. pasien	Umur	Jenis kelamin	Nama barang	Biaya total / resep (Rp)	Total antidiabetik oral/resep (Rp)	Persentase (%)	Total antidiabetik / bulan (Rp)
62	82	P	Metformin xr Glimepiride	605.325	187.687,5	31,0061	235.125
63	48	L	Gliklazid Metformin	178.688	18.637,5	10,43022	17.512,5
64	63	P	Acarbose	115.928	44.475	38,3645	44.475
65	47	P	Acarbose Metformin xr Glimepiride	241.296	133.050	55,13986	306.825
66	55	P	Metformin XR Glimepiride	381.563	305.250	80	235.125
67	55	P	Glimepiride	324.725	17.425	5,366079	52.275
68	67	P	Metformin	60.292,8	2.275	3,773255	6.825

Lampiran 2

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Frekuensi (F)	Persentase (%)
Laki – laki	21	69,1
Perempuan	47	30,9
Total	68	100

Lampiran 3

Profil pasien berdasarkan usia

Umur	Frekuensi (F)	Persentase (%)
26 – 35	3	4,41
36 – 45	1	1,47
46 – 55	14	20,59
56 – 65	22	32,35
> 65	28	41,18
Total	68	100

Lampiran 4

Profil pasien berdasarkan terapi antidiabetik oral yang didapatkan

Antidiabetik tunggal

Golongan	Jenis	Generik	Paten	Jumlah	Persentase (%)
<i>α-glucosidase inhibitor</i>	Acarbose	-	5	5	17,24
Biguanid	Metformin	5	2	6	20,69
	Metformin XR	-	2	2	6,9
	Pioglitazon	-	1	1	3,45
Sulfonilurea	Glimepirid	13	1	14	48,27
	Gliklazid	-	1	1	3,45
Total				29	100

Lampiran 5

Profil pasien berdasarkan terapi antidiabetik oral yang didapatkan

Antidiabetik kombinasi

Golongan	Jenis	Frekuensi (F)	Persentase (%)
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea + biguanid	akarbose + glimepirid + glibenklamid + metformin	4	10,26
	akarbose + glimepirid + glibenklamid + metformin + metformin XR	3	7,7
	acarbose + glibenklamid + metformin	2	5,13
	acarbose + glimepirid + metformin XR	1	2,6
biguanid + sulfonilurea	metformin + gliklazid	5	12,8
	metformin XR + glimepirid	5	12,8
	metformin + glibenklamid	7	17,95
	metformin + glimepirid	10	25,64
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea	acarbose + glimepirid	2	5,12
Total		39	100

Lampiran 6

Biaya rata – rata antidiabetik oral per bulan

Golongan	Jenis antidiabetik		Biaya rata – rata per bulan (Rp) ± SD
<i>α-glucosidase inhibitor</i>	Acarbose	Paten	65.366 ± 37.855
Biguanid	Metformin	Generik	9.540 ± 3.725
		Paten	37.125 ± 0
	Metformin XR	Paten	115.500 ± 23.335
Thiazolidinedione	Pioglitazon	Paten	206.250 ± 0
Sulfonilurea	Glimepiride	Generik	52.275 ± 0
		Paten	220.846 ± 0
	Gliklazid	Paten	10.680 ± 0

Lampiran 7

Biaya antidiabetik oral kombinasi per bulan

Golongan	Jenis Antidiabetik	Biaya Rata - Rata Per Bulan (Rp) ± SD
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea + biguanid	acarbose + glimepirid + glibenklamid + metformin	498.058 ± 170.241
	akarbose + glimepirid + glibenklamid + metformin + metformin XR	827.928 ± 274.499
	akarbose + glibenklamid + metformin	241.001 ± 100.402
	akarbose + glimepirid + metformin XR	306.825 ± 0
biguanid + sulfonilurea	metformin + gliklazid	64.419 ± 47.170
	metformin XR + glimepirid	190.302 ± 93.237
	metformin + glibenklamid	150.669 ± 169.548
	metformin + glimepirid	96.679 ± 54.967
<i>α-glucosidase inhibitor</i> + sulfonilurea	akarbose + glimepirid	220.665 ± 107.912

Lampiran 8

Surat Izin Penelitian di Rumah Sakit Era Medika

Lampiran 9

Daftar 10 Besar Diagnosa Penyakit Rawat Jalan di Era Medika Tulungagung
Periode Januari – Maret 2018

No.	Diagnosa	Jumlah
1	<i>Fetus and Newborn Affected by Caesarean Dilevery</i>	126
2	<i>Dyspepsia</i>	71
3	<i>Diarrhea and Gastroenteritis of Presumed Infectious Origin</i>	70
4	<i>Singeleton, Born in Hospital</i>	56
5	<i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus with Multiple Complication</i>	48
6	<i>Maternal Care Due to Uterine Scar from Previous Surgery</i>	42
7	<i>Spontaneous Abortion, Incomplate, without Complication</i>	37
8	<i>Pnemunonia, Unspecified</i>	33
9	<i>Hypertension</i>	33
10	<i>Premature Rupture of Membranes</i>	24