

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah sekelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Perkeni, 2015a). Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus dapat berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan pada beberapa organ, seperti mata, ginjal syaraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2010). WHO menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit kronis serius yang terjadi akibat pancreas tidak memproduksi insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah diproduksi dengan efektif (WHO, 2016).

Ada beberapa proses yang terlibat dalam perkembangan terjadinya diabetes. Proses ini termasuk di antaranya adalah kerusakan autoimun pada sel beta pankreas dengan defisiensi insulin. Selain itu, ada proses kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada diabetes yang menyebabkan kurangnya aksi insulin pada jaringan target, yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin dan/atau berkurangnya sensitivitas insulin (ADA, 2010).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, yaitu (ADA, 2018a):

1. Diabetes melitus tipe 1, yang disebabkan karena kerusakan autoimun sel beta pancreas, umumnya menuju pada defisiensi insulin.
2. Diabetes melitus tipe 2, yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin secara progresif yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin.
3. Diabetes melitus gestasional, yaitu diabetes melitus yang didiagnosis pada kehamilan trimester kedua atau ketiga, dan tidak diketahui dengan jelas kondisi diabetes melitus sebelum kehamilan.
4. Tipe lain yang disebabkan oleh hal-hal tertentu, seperti monogenic diabetes syndromes, penyakit pada eksokrin pankreas, dan yang disebabkan oleh obat atau bahan kimia.

2.1.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko dalam diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain mencakup ras dan etnis, usia, jenis kelamin, riwayat keluarga yang memiliki diabetes melitus, riwayat melahirkan dengan berat badan bayi lebih dari 4 kg, serta riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (kurang dari 2,5 kg). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi berhubungan dengan gaya hidup yang tidak sehat, mencakup berat badan berlebih, obesitas, kurang aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet yang tidak sehat, riwayat toleransi glukosa terganggu atau gula darah puasa terganggu, dan merokok (Kementerian Kesehatan RI, 2014a).

2.1.4 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Penderita diabetes melitus umumnya memiliki beberapa keluhan sebagai gejala yang muncul. Keluhan ini terdiri dari keluhan klasik, yang mencakup

poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin terjadi adalah badan pasien lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2015a).

Diabetes melitus didiagnosis berdasarkan kriteria kadar gula darah, yang termasuk di antaranya gula darah puasa (GDP), gula darah 2 jam setelah puasa (GD2PP) setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO), gula darah acak, dan kriteria A1c, sesuai dengan tabel 2.1 (Perkeni, 2015a).

Tabel 2.1 Kadar tes laboratorium darah pada diagnosis diabetes melitus

	HbA1c (%)	GDP (mg/dL)	GD2PP (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Pemeriksaan gula darah acak (GDA) dilakukan apabila ada keluhan klasik. Seseorang dapat didiagnosa mengalami diabetes melitus apabila memiliki kadar GDA ≥ 200 mg/dL (Perkeni, 2015a).

2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita Diabetes Melitus dapat dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu (Perkeni, 2015a):

1. Komplikasi metabolik akut, yang mencakup kondisi hiperglikemia (termasuk di antaranya adalah ketoasidosis dan hiperosmolar) dan hipoglikemia.
2. Komplikasi vaskular jangka panjang, yang mencakup komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular mencakup kelainan pada pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, dan pembuluh

darah otak. Sedangkan komplikasi makrovaskuler mencakup retinopati, nefropati, dan neuropati.

2.2 Terapi Diabetes Melitus

Tujuan utama dalam penatalaksanaan terapi diabetes melitus adalah untuk menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dengan mencapai target glikemi, mengurangi gejala, mengurangi kematian, dan meningkatkan kualitas hidup (Triplitt et al., 2008). Penatalaksanaan terapi pada diabetes melitus terbagi menjadi dua, yaitu terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi dilakukan dengan menerapkan gaya hidup sehat, sedangkan terapi farmakologi dilakukan dengan intervensi terapi obat (Perkeni, 2015a).

2.2.1 Terapi Non-farmakologi

American Diabetes Association (ADA) memberikan rekomendasi terapi non-farmakologi dalam bentuk penatalaksanaan gaya hidup sehat melalui terapi nutrisi, aktivitas fisik, berhenti merokok, dan perawatan psikososial. Terapi nutrisi ditujukan untuk mengelola berat badan, dan terdiri dari pengaturan asupan karbohidrat (dapat melalui gandum, sayuran, buah, kacang-kacangan, dan produk susu yang memiliki serat tinggi dan beban glikemik rendah), protein, lemak (makanan yang kaya omega 3 untuk mencegah risiko kardiovaskular), konsumsi sodium (diminimalkan hingga < 2.300 mg per hari), dan penggunaan gula tanpa gizi (ADA, 2017). Perkeni juga mendukung penatalaksanaan terapi nutrisi tersebut. Pasien dianjurkan untuk makan tiga kali sehari dan diberikan makanan selingan seperti buah sebagai bagian dari kebutuhan kalori per hari. Untuk lemak, konsumsi lemak jenuh dan lemak trans, seperti daging berlemak dan susu *full cream*, perlu

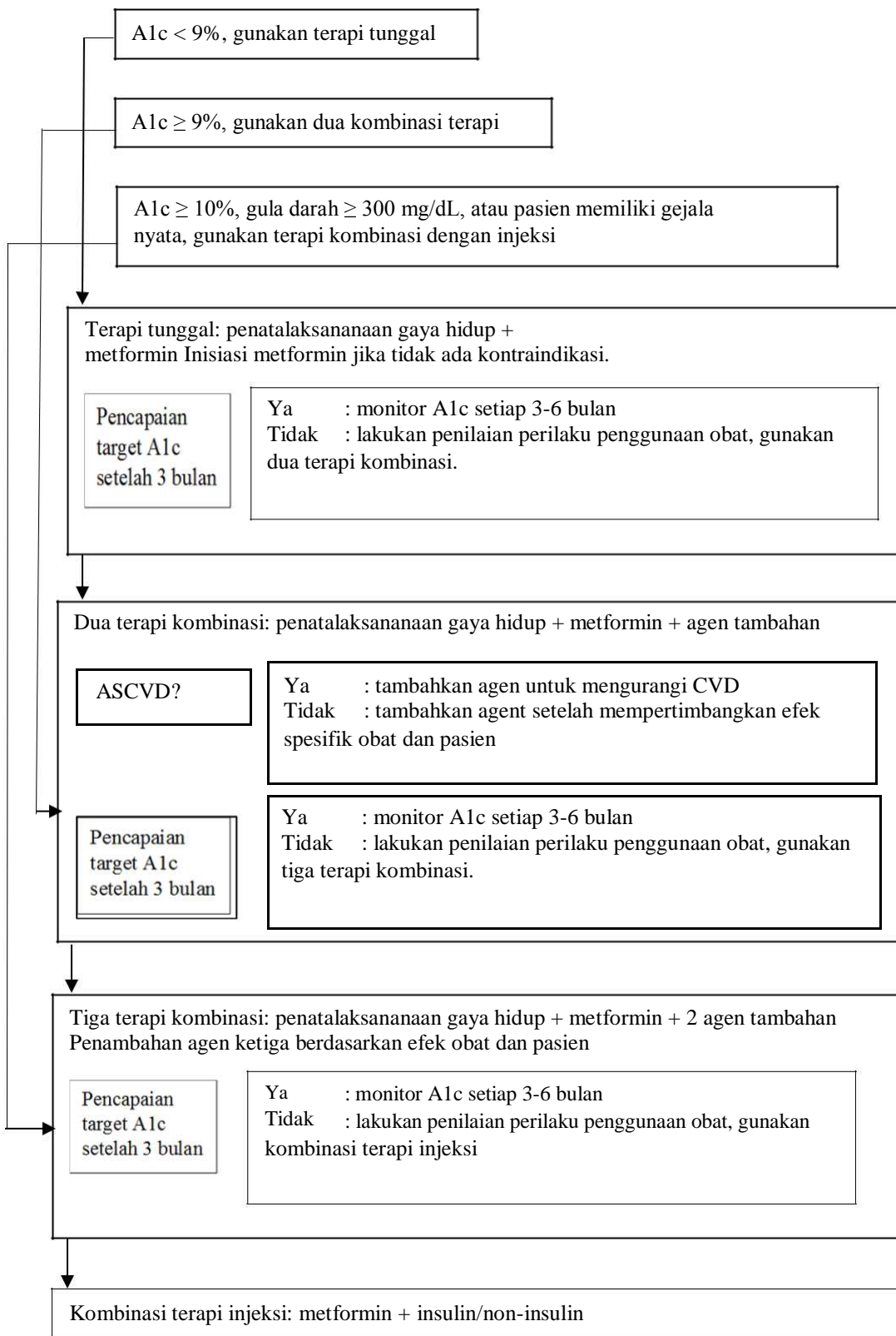
dibatasi. Konsumsi protein dapat diperoleh melalui ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe. Sedangkan sumber pada natrium diperoleh dari garam dapur, vetsin, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoate dan natrium nitrit. Pemanis alternatif sebagai gula tanpa gizi yang dapat digunakan adalah aspartam, sakarin, acesulfam, potasium, sucralose, serta neotam, dan penggunaannya tidak melebihi ADI (*Acceptance Daily Intake*) (Perkeni, 2015a).

Aktivitas fisik diketahui dapat menurunkan A1c pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Aktivitas fisik yang disarankan bagi pasien yang berusia di atas 18 tahun adalah dengan olahraga aerobik selama 150 menit per minggu dengan intensitas sedang, atau 75 menit per minggu dengan intensitas padat. Bagi pasien yang tidak aktif bergerak, disarankan untuk berdiri, berjalan, dan melakukan aktivitas fisik ringan setidaknya 30 menit per minggu (ADA, 2017). Perkeni juga menyarankan bahwa aktivitas dilakukan teratur selama 3-5 kali setiap minggu, dengan jeda antar aktivitas tidak lebih dari 2 hari berturut-turut (Perkeni, 2015a).

2.2.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan terapi non-farmakologi. Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan obat dengan sediaan injeksi (Perkeni, 2015a). American Association Diabetes menyatakan, terapi farmakologi pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1 adalah terapi insulin dan pramlintide (amylin analog). Sedangkan untuk diabetes melitus tipe 2, terdiri dari metformin sebagai terapi inisial, atau metformin dengan 6 pilihan kombinasi, yaitu sulfonilurea, thiazolidinedione, DPP-4-inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, atau insulin basal (ADA, 2018b). Pemilihan terapi kombinasi dilakukan berdasarkan

efek spesifik pada obat dan pasien. Pasien dengan ASCVD (Atherosclerosis Cardiovascular Disease), terapi tambahan sebagai kombinasi yang digunakan adalah yang memiliki efek penurunan risiko kardiovaskular. Jika target A1c tidak tercapai setelah 3 bulan dalam dua terapi kombinasi, dilakukan tiga terapi kombinasi. Jika target A1c tidak tercapai lagi setelah 3 bulan dalam tiga terapi kombinasi, digunakan kombinasi injeksi. Algoritma terapi farmakologi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat digambarkan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Algoritma terapi antihiperqlikemi pada diabetes melitus tipe 2 (ADA, 2018b)

2.2.3 Obat Antidiabetes

Ada beberapa agen yang dapat menurunkan gula darah, yaitu:

1. Biguanida

Golongan obat ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi enzim AMP kinase. Efek utama pada golongan biguanida adalah penurunan produksi glukosa di hepar. Obat yang termasuk dalam golongan biguanida adalah metformin. Metformin merupakan pilihan utama pada kasus diabetes melitus tipe 2. Hal ini dikarenakan metformin bersifat efektif dan aman, murah, dan dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler. Metformin juga aman digunakan pada pasien dengan GFR yang rendah. Efek samping pada metformin adalah mual, muntah, dan dehidrasi, sehingga penggunaannya disarankan setelah makan. Metformin juga dapat menyebabkan defisiensi vitamin B12 sehingga perlu dilakukan tes level vitamin B12 secara periodik pada pasien dengan anemia atau neuropati perifer. Kekuatan dosis pada produk yang tersedia adalah 500 mg, 850 mg, dan 1000 mg untuk masing-masing sediaan *immediate release* dan *extended release* (ADA, 2018b). Dosis yang diberikan pada orang dewasa baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dibagi berdasarkan sediaan *immediate release* maupun *extended release*. Penggunaan pada *immediate release* diawali dengan 500 mg sekali sehari setidaknya selama 1 minggu pada saat sarapan, kemudian 500 mg dua kali sehari selama seminggu pada saat makan pagi dan malam, kemudian 500 mg tiga kali sehari pada saat makan pagi, siang, dan malam dengan dosis maksimum 2 gram per hari. Pada sediaan *modified release*, metformin diberikan 500 mg sekali sehari,

dan bila diperlukan hingga 2000 mg sekali sehari. Dosis ditingkatkan secara bertahap setiap 10-15 hari, dan diberikan pada saat malam hari, dan bila diperlukan diberikan 1000 mg dua kali sehari. Peningkatan dosis secara perlahan perlu dilakukan untuk memperbaiki kemampuan toleransi (BNF, 2018). Menurut Perkeni, lama kerja sediaan *immediate release* metformin adalah 6-8 jam, sehingga penggunaannya sebanyak 1-3 kali sehari. Untuk sediaan *extended release*, lama kerjanya adalah 24 jam dan dapat diberikan 1-2 kali sehari. Waktu pemberian metformin adalah bersamaan atau segera setelah makan (Perkeni, 2015a).

2. Sulfonilurea

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas. Rangsangannya melalui penutupan channel K_{ATP} pada membran plasma sel beta. Efek samping utama yang terjadi adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan (ADA, 2018b). Menurut BNF, golongan sulfonilurea juga dapat memberikan efek samping diare dan mual (BNF, 2018). Obat yang termasuk pada golongan ini adalah:

a. Glibenklamid

Dosis awal adalah 5 mg per hari, diberikan segera setelah makan. Dosis dapat disesuaikan hingga maksimal 15 mg per hari. Kekuatan sediaan yang beredar adalah 2,5 mg dan 5 mg (BNF, 2018). Menurut Perkeni, 2015, dosis harian glibenklamid adalah 2,5 mg hingga 20 mg, dengan lama kerja 12-24 jam dan frekuensi pemakaian 1-2 kali sehari. Glibenklamid dapat diberikan 15-30 menit sebelum makan (Perkeni, 2011).

b. Gliklazid

Ada dua sediaan gliklazid, yaitu sediaan *immediate release* dan sediaan *modified release*. Dosis awal pada *immediate release* adalah 40-80 mg per hari, diberikan pada saat makan pagi. Dosis dapat disesuaikan hingga 160 mg per hari, hingga maksimal 320 mg. Pada sediaan *modified release*, dosis awal adalah 30 mg per hari dan diberikan pada saat makan. Dosis disesuaikan setelah 4 minggu sesuai dengan perubahan pada gula darah, hingga maksimal 120 mg per hari. Kekuatan sediaan yang beredar adalah 40 mg dan 80 mg (*immediate release*) serta 30 mg dan 60 mg (*modified release*) (BNF, 2018). Menurut Perkeni, pemberian gliklazid dilakukan 15-30 menit sebelum makan (Perkeni, 2011).

c. Glimepiride

Dosis awal adalah 1 mg per hari, dan ditingkatkan bertahap 1 mg setiap 1-2 minggu sesuai respon sampai 4 mg, dengan dosis maksimal 6 mg per hari (BNF, 2018). Glimepiride diberikan segera sebelum makan pagi (Perkeni, 2015a; BNF, 2018) atau setelah makan pagi (BNF, 2018). Kekuatan sediaan yang beredar adalah 1 mg, 2 mg, 3 mg dan 4 mg (BNF, 2018).

d. Glipizide

Dosis awal adalah 5 mg per hari, dan dapat ditingkatkan hingga 15 mg, dengan dosis maksimal 20 mg per hari (dalam dosis terbagi). Glipizide diberikan 30 menit sebelum makan karena penyerapannya dapat tertunda bila diberikan dengan makan (Kennedy, 2012). Perkeni

menyatakan bahwa glipizide dapat diberikan 15-30 menit sebelum makan (Perkeni, 2011). Kekuatan sediaan yang beredar adalah 5 mg dan 10 mg (BNF, 2018).

3. Meglitinide (glinid)

Glinid memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan golongan sulfonilurea, yaitu peningkatan sekresi insulin melalui penutupan chanel K_{ATP} pada membran plasma sel beta. Obat yang termasuk pada golongan ini adalah nateglinide dan repaglinide (ADA, 2018b). Beberapa efek samping yang mungkin terjadi pada obat golongan ini adalah diare, rasa nyeri pada perut, hipoglikemia, dan mual. Obat golongan ini juga tidak dapat diberikan pada pasien ketoasidosis. Dosis nateglinide diawali dengan 60 mg diberikan tiga kali sehari dengan maksimal 180 mg per dosis, dan diberikan 30 menit sebelum makan. Kekuatan dosis yang beredar pada nateglinide adalah 60 mg, 120 mg, dan 180 mg. Sedangkan pada repaglinide, dosis awal adalah 500 mcg dengan maksimal pemberian 4 mg per dosis, diberikan 30 menit sebelum makan, dan disesuaikan selama 1-2 minggu dengan maksimum 16 mg per hari (BNF, 2018). Perkeni menyarankan bahwa glinid diberikan sesaat sebelum makan (Perkeni, 2011). Kekuatan dosis sediaan yang beredar adalah 500 mcg, 1 mg dan 2 mg (BNF, 2018).

4. Thiazolidinediones

Obat golongan ini bekerja dengan aktivasi faktor transkripsi PPAR- γ . Efek utama pada golongan obat ini adalah peningkatan sensitivitas insulin dan ambilan glukosa di jaringan perifer. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah pioglitazone. Obat ini menyebabkan peningkatan berat badan dan

tidak direkomendasikan pada pasien dengan gagal ginjal karena dapat meningkatkan retensi cairan (ADA, 2018b). Pasien harus disarankan untuk segera mendapat penanganan apabila mengalami gejala mual, muntah, nyeri perut, pusing dan perubahan warna pada urin. Selain itu, efek samping yang umum terjadi pada penggunaan obat ini adalah fraktur pada tulang, peningkatan risiko infeksi, dan gangguan pengelihan. Dosis awal pioglitazone adalah 15-30 mg diberikan sekali hari, dan ditingkatkan sampai 45 mg sekali sehari. Terapi harus ditinjau ulang setelah pemakaian 3 -6 bulan. Kekuatan sediaan yang beredar adalah 15 mg, 30 mg, dan 45 mg (BNF, 2018).

5. α -Glucosidase inhibitor

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa di usus halus dan memiliki efek penurunan gula darah setelah makan. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah acarbose. Obat ini memiliki kontraindikasi terhadap pasien yang mengalami hernia, radang pada usus, memiliki kecenderungan obstruksi usus parsial, dan sebelumnya mengalami operasi abdomen. Acarbose juga meningkatkan efek hipoglikemi pada insulin dan sulfonilurea. Efek samping yang umum dialami adalah diare dan gangguan saluran cerna. Efek samping tersebut dapat ditanggulangi dengan pemberian antasida yang mengandung garam magnesium dan aluminium. Dosis acarbose dimulai dengan 50 mg per hari, kemudian ditingkatkan menjadi 3 kali sehari 50 mg selama 6-8 minggu, dan jika diperlukan ditambah hingga 100 mg sebanyak 3 kali sehari. Pemberian tablet acarbose dengan cara dikunyah pada saat makan atau ditelan sebelum makan (BNF,

2018). Menurut Perkeni, Acarbose diberikan bersamaan pada saat suapan pertama (Perkeni, 2015a).

6. DPP-4 inhibitor

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat aktivitas DPP-4 dan meningkatkan konsentrasi *postprandial incretin* (GLP-1, GIP). Efek yang terjadi adalah peningkatan sekresi insulin dan penurunan sekresi glukagon. Efek samping yang mungkin terjadi karena golongan ini adalah nyeri sendi. Selain itu, perlu pertimbangan pada pemilihan obat ini karena golongan ini memiliki risiko potensial terhadap pankreatitis akut (ADA, 2018b). Apabila terjadi gejala pankreatitis akut, seperti nyeri perut yang parah, penggunaan obat harus dihentikan. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah sitagliptin (kekuatan 100 mg dengan dosis 100 mg diberikan sekali sehari), saxagliptin (kekuatan 5 mg dengan dosis 5 mg diberikan sekali sehari), linagliptin (kekuatan 5 mg dengan dosis 5 mg diberikan sekali sehari), alogliptin (kekuatan 25 mg dengan dosis 25 mg diberikan sekali sehari), dan vidagliptin (kekuatan 50 mg dengan dosis dua kali 50 mg sehari yang diturunkan menjadi sekali sehari apabila dikombinasi dengan sulfonilurea (BNF, 2018).

7. SGLT-2 inhibitors

Obat golongan ini menghambat SGLT-2 dalam nefron proksimal, sehingga reabsorpsi glukosa di ginjal tidak terjadi dan ada peningkatan glukosuria. Golongan obat ini dapat menyebabkan penurunan berat badan dan dikontraindikasikan pada pasien ketoasidosis (ADA, 2018b). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah (BNF, 2018):

a. Canagliflozin

Canagliflozin dapat meningkatkan risiko amputasi pada kaki, sehingga penggunaan pada pasien dengan komplikasi foot ulcer atau gangrene harus dihentikan, dan harus dilakukan pengawasan terhadap pasien yang memiliki faktor risiko untuk amputasi. Efek samping yang umum terjadi adalah konstipasi, dyslipidemia, hipoglikemia (apabila dikombinasi dengan insulin atau sulfonilurea), peningkatan risiko infeksi, mual, haus, dan gangguan kemih. Dosis yang digunakan adalah 100 mg diberikan sehari sekali, dan bila diperlukan, dapat ditingkatkan hingga 300 mg sekali sehari. Kekuatan sediaan yang beredar adalah 100 mg dan 300 mg.

b. Dapagliflozin

Dapagliflozin memiliki efek samping nyeri punggung, pusing, dislipidemia, hipoglikemi (bila dikombinasi dengan insulin atau sulfonilurea), peningkatan risiko infeksi, ruam, dan gangguan kemih. Dosis yang diberikan adalah 10 mg sekali sehari dan tidak direkomendasikan pada pasien usia 75 tahun ke atas. Kekuatan dosis yang beredar adalah 5 mg dan 10 mg.

c. Empagliflozin

Efek samping yang umum terjadi pada empagliflozin adalah hipoglikemi (pada kombinasi insulin dan sulfonilurea), peningkatan risiko infeksi, gatal, haus, dan gangguan kemih. Dosis yang diberikan yaitu 10 mg diberikan sekali sehari, dan dapat ditingkatkan hingga 25

mg sekali sehari jika diperlukan. Kekuatan dosis yang beredar adalah 10 mg dan 25 mg.

8. GLP-1 receptor agonis

Golongan obat ini meningkatkan sekresi insulin, menurunkan sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang melalui aktivasi reseptor GLP-1. Obat ini dapat menyebabkan penurunan berat badan. Beberapa efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, dan diare) dan risiko pankreatitis akut (ADA, 2018b). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah (BNF, 2018):

a. Exenatide

Dosis pada pasien dewasa terbagi sesuai sediaan, yaitu *immediate release* dan *modified release*. Dosis *immediate release* adalah 5 mcg pada pemberian awal selama dua kali sebulan, dan dapat ditingkatkan hingga 10 mcg yang diberikan dua kali seminggu. Pemberian dilakukan 1 jam sebelum makan (dengan interval 6 jam). Pada sediaan *modified release*, dosis yang digunakan adalah 2 mg diberikan sekali seminggu. Apabila ada dosis yang terlewat, tidak diberikan dosis lagi hingga dosis selanjutnya. Exenatide tidak dapat diberikan setelah makan. Kekuatan dosis yang beredar adalah 250 mg per 1 ml sediaan larutan injeksi (untuk *immediate release*) dan 2 mg sediaan bubuk dengan pelarut (untuk *modified release*).

b. Liraglutide

Dosis pada liraglutide diawali 0,6 mg diberikan sekali sehari, kemudian ditingkatkan bertahap sebanyak 0,6 mg dalam interval setidaknya 1 minggu, dan peningkatan dosis dihentikan apabila tidak dapat ditoleransi selama 2 minggu. Apabila ada dosis yang terlewat selama lebih dari 12 jam, tidak perlu diberikan hingga dosis selanjutnya. Penyimpanan dilakukan pada suhu 2-8° C, dan dapat disimpan pada suhu di bawah 30° C selama 4 minggu. Pen harus terlindung dari cahaya. Kekuatan sediaan yang beredar adalah 6 mg per 1 ml larutan injeksi.

c. Albiglutide

Dosis yang digunakan adalah 30 mg sekali seminggu, dan dapat ditingkatkan menjadi 50 mg dalam sekali seminggu, dan diberikan pada hari yang sama setiap minggu. Apabila ada dosis yang terlewat, dilakukan pemberian dosis lagi dalam waktu 3 hari. Penyimpanan dilakukan pada suhu 2-8° C, dan dapat disimpan pada suhu hingga 30° C selama 4 minggu. Kekuatan dosis pada sediaan yang beredar adalah 30 mg dan 50 mg.

d. Lixisenatide

Dosis diawali dengan 10 mcg diberikan sekali sehari selama 14 hari, kemudian ditingkatkan menjadi 20 mcg sekali sehari, dan diberikan 1 jam sebelum makan pagi atau makan malam. Apabila ada dosis yang terlewat, tidak perlu ditambahkan hingga dosis selanjutnya. Kekuatan dosis pada sediaan yang beredar adalah 50 mcg per 1 ml dan 100 mcg per 1 ml larutan injeksi.

e. Dulaglutide

Dosis dulaglutide adalah 0,75 mg diberikan sekali seminggu. Apabila ada dosis yang terlewat, dilakukan pemberian dosis setidaknya 3 hari sebelum pemberian dosis selanjutnya. Penyimpanan dilakukan pada suhu 2-8° C, dan dapat disimpan di luar pendingin pada suhu di bawah 30° C selama 14 hari. Kekuatan dosis pada sediaan yang beredar adalah 1,5 mg per 1 ml dan 3 mg per 1 ml.

9. Insulin

Mekanisme kerja dari insulin adalah dengan mengaktivasi reseptor insulin, sehingga terjadi peningkatan ekskresi glukosa, penurunan produksi glukosa hepatic, dan penekanan ketogenesis. Efek samping yang mungkin terjadi dalam terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia dan dapat terjadi reaksi alergi (ADA, 2018b). Jenis insulin berdasarkan lama kerjanya terdiri dari (BNF, 2018):

a. *Rapid acting insulin*

Rapid acting insulin dapat diberikan melalui injeksi secara subkutan, intramuscular, intervena, atau infus melalui intravena. Kekuatan dosis yang beredar pada sediaan adalah 100 unit per 1 ml.

b. *Short acting insulin*

Short acting insulin diberikan segera sebelum makan, atau segera setelah makan. Injeksi insulin umumnya diberikan secara subkutan dan dapat digunakan terus menerus menggunakan pompa infus portabel. Alat ini memberikan insulin basal secara berkelanjutan dan dosis bolus diaktivasi oleh pasien pada saat makan. Pasien yang menggunakannya

harus memiliki motivasi yang tinggi, dapat memantau gula darahnya, mendapatkan pelatihan ahli, saran, dan pengawasan dari tenaga kesehatan. Jenis insulin yang beredar adalah aspart, glulisin, dan lispro. Kekuatan pada sediaan yang beredar adalah 100 unit per 1 ml.

c. *Intermediate acting insulin*

Intermediate acting insulin diberikan melalui injeksi subkutan yang berupa suspensi steril. Jenis insulin pada *intermediate acting insulin* adalah biphasic isophane insulin dan isophane (NPH) insulin.

d. Kombinasi *intermediate acting* dan *short acting*

Kombinasi ini terdiri dari biphasic insulin aspart dan biphasic insulin lispro. Pada biphasic insulin aspart, pemberian dilakukan 10 menit sebelum atau segera setelah makan, sedangkan pada biphasic insulin lispro, pemberian dilakukan 15 menit sebelum atau segera setelah makan.

e. *Long acting insulin*

Long acting insulin diberikan melalui injeksi subkutan dengan beberapa jenis yang beredar, yaitu insulin degludec (kekuatan 100 unit per 1 ml dan 200 unit per 1 ml), insulin detemir (kekuatan 100 unit per 1 ml), insulin glargine (kekuatan 100 unit per 1 ml dan 300 unit per 1 ml), insulin zinc suspension (kekuatan 100 unit per 1 ml), dan insulin protamine zinc (kekuatan 100 ml per 1 ml).

2.3 Asuhan Kefarmasian (*Pharmaceutical Care*)

Asuhan kefarmasian adalah pelayanan kefarmasian yang bertanggung jawab yang ditujukan untuk memperoleh *outcome* tertentu dan dapat meningkatkan kualitas hidup (Hepler & Strand, 1990). Menurut American Pharmacist Association (APhA), asuhan kefarmasian adalah praktik kefarmasian yang berfokus pada pasien, dimana apoteker bekerjasama dengan pasien dan tenaga kesehatan lainnya untuk mempromosikan kesehatan, mencegah penyakit, serta menilai, mengawasi, inisiasi, dan memodifikasi penggunaan obat untuk memastikan bahwa regimen terapi obat aman dan efektif (APhA, 1995). *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)* mendefinisikan asuhan kefarmasian sebagai kontribusi apoteker terhadap pelayanan pada individu untuk penggunaan obat yang optimal dan meningkatkan *outcome* kesehatan (Allemann et al., 2014).

Hepler dan Strand menyebutkan, ada beberapa *outcome* yang ingin dicapai dalam asuhan kefarmasian, yaitu sembuh dari penyakit, menghilangkan atau mengurangi gejala, menghentikan atau memperlambat proses perkembangan penyakit, dan mencegah penyakit atau gejala yang terkait. Asuhan kefarmasian memiliki tiga fungsi utama, yaitu mengidentifikasi, menyelesaikan, dan mencegah potensi terjadinya permasalahan terkait obat (*drug-related problem*) (Hepler & Strand, 1990). *Drug related problem (DRP)* merupakan kondisi yang tidak diinginkan pada pasien terkait dengan terapi obat yang terjadi atau berpotensi tidak tercapainya *outcome* yang diharapkan (Strand et al., 1988). Pengertian serupa juga dijelaskan oleh Cipolle et al., yang menggunakan istilah *drug therapy problem (DTP)*, yaitu kejadian tidak diinginkan yang dialami pasien terkait dengan terapi obat dan dapat mempengaruhi tujuan terapi yang diinginkan, sehingga memerlukan

tindakan profesional untuk penyelesaiannya. DTP sendiri dibagi menjadi 7 kategori, yaitu (Cipolle et al., 2012):

1. Terapi obat yang diberikan tidak dibutuhkan karena tidak sesuai dengan indikasi klinis pada pasien,
2. Kebutuhan pasien terhadap terapi obat yang sesuai dengan indikasinya tidak dapat dipenuhi,
3. Obat yang digunakan pasien tidak efektif dalam memberikan kondisi yang diharapkan,
4. Dosis obat terlalu rendah,
5. Obat memberikan reaksi efek samping pada pasien,
6. Dosis obat terlalu tinggi hingga memberikan efek yang tidak diinginkan pada pasien,
7. Pasien tidak dapat atau tidak mau menggunakan obat (pasien tidak patuh)

Dari kategori tersebut, proses pemecahan masalah terkait terapi obat dapat dilakukan melalui identifikasi, penyelesaian dan pencegahan hingga berujung pada pemeriksaan farmakoterapi (*Pharmacotherapy Workup*). *Pharmacotherapy Workup* adalah proses pengambilan keputusan rasional yang digunakan dalam praktik asuhan kefarmasian untuk mengidentifikasi, menyelesaikan, dan mencegah masalah terapi obat, menetapkan tujuan terapi, memilih intervensi, dan mengevaluasi hasil. Oleh karena itu, diketahui bahwa *Pharmacotherapy Workup* merupakan proses kognitif yang ada di dalam pemikiran apoteker pada saat memberikan pelayanan pada pasien. (Cipolle et al., 2012).

Pada proses pemberian pelayanan terhadap pasien, ada 3 langkah sebagai bagian dari proses praktik, yaitu (Cipolle et al., 2012):

1. Penilaian (*Assessment*)

Pada proses ini, terjadi aktivitas pengumpulan informasi dari pasien dan rekam medis pasien, penggalian informasi yang relevan dari pasien, dan membuat keputusan klinis mengenai terapi obat yang rasional untuk pasien, serta mengidentifikasi DTP.

2. Mengembangkan rencana asuhan (*Care Plan*)

Proses ini melibatkan kesepakatan antara praktisi dan pasien mengenai tujuan terapi. Pada umumnya, dilakukan intervensi untuk menyelesaikan DTP, mencapai tujuan terapi, dan mencegah DTP, sehingga pasien mendapat terapi yang optimal.

3. Pemantauan dan evaluasi (*Follow up Evaluation*)

Tujuan evaluasi dan pemantauan adalah menentukan hasil actual dari terapi obat untuk pasien, membandingkan hasil dengan tujuan terapi yang disepakati sebelumnya, menentukan efektivitas dan keamanan farmakoterapi, mengevaluasi kepatuhan pasien, dan menetapkan status medis pasien saat evaluasi.

2.3.1 Asuhan Kefarmasian di Beberapa Negara

Ada beberapa publikasi yang mengevaluasi hasil praktik asuhan kefarmasian terhadap pasien diabetes melitus di beberapa negara, antara lain:

1. USA (Florida)

Dilakukan studi retrospektif terhadap pasien rawat jalan di Shands Jacksonville Medical Center, Florida. Studi melibatkan tim manajemen diabetes dengan atau tanpa apoteker. Apoteker yang berperan dalam tim memberikan peran melalui edukasi terhadap

diabetes, nutrisi, olahraga, dan berkolaborasi dengan dokter dalam menyesuaikan dosis. Hasil menunjukkan bahwa pasien yang memperoleh asuhan dari apoteker memiliki nilai A1c yang lebih rendah dari yang tidak (Pepper et al., 2012).

2. Hong Kong

Sebuah program dilakukan di Tung Wah Eastern Hospital (TWEH), di Hong Kong. Pada program ini, apoteker melakukan wawancara pada pasien sebelum pasien menemui dokter, dan melakukan intervensi terkait masalah kepatuhan pengobatan, pengetahuan dan keyakinan tentang diabetes melitus dan penyakit jantung, kemampuan dalam komunikasi dan hal yang berkaitan dengan resep yang diterima, keyakinan pasien tentang kesehatan dirinya, serta fungsi kognitif. Hasil program menggambarkan bahwa program asuhan apoteker dapat mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien diabetes melitus secara signifikan. Selain itu, program ini juga memberi kontribusi terhadap perbaikan pengetahuan dan pemahaman terapi serta kepatuhan pasien (Chan et al., 2012).

3. Indonesia (Surabaya)

Sebuah model asuhan kefarmasian untuk kasus diabetes melitus disusun dan diterapkan ke beberapa apotek di Surabaya. Model asuhan kefarmasian terdiri dari tata urutan asuhan kefarmasian yang disusun dalam modul. Apoteker kemudian diberikan pelatihan dan diberikan alat bantu praktek. Penerapan model ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan pengetahuan dan praktek apoteker, serta memberikan

kontribusi dalam peningkatan pengetahuan, sikap, dan praktek pasien dalam menggunakan obat diabetes melitus (Nita, 2016).

4. Arab Saudi

Program dilakukan pada pasien diabetes melitus di klinik dengan memberikan edukasi selama 40-60 menit oleh apoteker, dokter, dan ahli gizi. Edukasi yang dilakukan berfokus pada *self-care diabetes*, tanda dan gejala pada hipoglikemi dan hiperglikemi, *self-monitor* pada gula darah, dan manajemen terhadap komplikasi akut. Pasien disarankan untuk menyesuaikan dosis dan waktu selama bulan Ramadan. Program ini kemudian memberikan dampak positif dalam penyesuaian dosis dan waktu penggunaan obat selama Ramadan, sehingga efek hipoglikemia berkurang (Tourkmani et al., 2019).

2.4 Kepatuhan

2.4.1 Definisi Kepatuhan

Horne et al., mengemukakan bahwa ada beberapa macam terminologi yang umum digunakan untuk mendeskripsikan kepatuhan pasien, antara lain *compliance* dan *adherence*. *Compliance* mendeskripsikan sejauh mana perilaku pasien sesuai dengan rekomendasi pembuat resep. Hal ini menunjukkan posisi pasien yang kurang terlibat dalam pengambilan keputusan mengenai obat yang dikonsumsi (Horne et al., 2005).

Horne et al., (2005) mendefinisikan *adherence* sebagai perilaku mengkonsumsi obat yang merupakan kesepakatan antara pasien dengan pemberi resep. Pada pengertian ini, ada kebebasan dari pasien dalam memutuskan untuk

menyetujui rekomendasi terapi atau tidak, sehingga hasil dari terapi bukan sepenuhnya menjadi kebenaran atau kesalahan pasien. Pengertian *adherence* berkembang dari pengertian *compliance*, di mana pada *adherence* penekanannya ada pada kebutuhan dan kesepakatan.

Berdasarkan perbedaan terminologi tersebut, disarankan penggunaan istilah *adherence*, karena adanya keterlibatan pasien dalam pengambilan keputusan tentang hal yang pasien harapkan dan keputusan yang wajar tentang pengobatan yang dibuat oleh pembuat resep (Horne et al., 2005). Osterberg & Blaschke (2005) juga menyatakan bahwa istilah *adherence* lebih disukai karena *compliance* menunjukkan bahwa pasien mengikuti perintah dokter dengan pasif dan rencana pengobatan tidak berdasarkan kedua belah pihak. Namun, istilah *compliance* masih sering digunakan dan dapat diterima, di mana *compliance* juga menunjukkan pemahaman pasien mengenai bagaimana obat digunakan, serta perilaku positif di mana pasien memiliki motivasi untuk menggunakan obat yang telah ditentukan, karena ada manfaat yang dirasakan (Hussar, 2005).

2.4.2 Ketidapatuhan

Ketidapatuhan (*nonadherence* atau *noncompliance*) merupakan ketidakmampuan dan ketidakmauan pasien dalam mengikuti regimen obat yang ditentukan oleh praktisi kesehatan dengan harapan sesuai dengan indikasi, efektif, dan memberi hasil yang diinginkan tanpa ada efek merugikan yang serius (Cipolle et al., 2012). Horne et al., (2005) menyatakan bahwa ketidapatuhan akan menghambat pasien untuk meningkatkan akses menuju pengobatan yang terbaik, dan akan menjadi masalah pada kondisi medis yang kronis. Ketidapatuhan dapat dikategorikan menjadi dua, yaitu ketidapatuhan yang disengaja dan

ketidapatuhan yang tidak disengaja (Horne et al., 2005; Ho et al., 2009). Ketidapatuhan yang tidak disengaja terjadi ketika kapasitas dan sumber daya pada pasien yang terbatas dalam mengimplementasikan keinginan mereka untuk mengikuti rekomendasi pengobatan, seperti gangguan pada memori, tidak dapat mengakses obat, biaya obat, dan lain-lain. Sedangkan ketidapatuhan yang disengaja terjadi dari keyakinan, sikap, dan ekspektasi yang dapat mempengaruhi motivasi pasien untuk memulai dan patuh terhadap terapi (Horne et al., 2005).

2.4.3 Faktor yang Mempengaruhi Ketidapatuhan

Kepatuhan merupakan fenomena yang ditentukan oleh beberapa dimensi sebagai faktor. Menurut WHO, faktor-faktor tersebut terdiri dari (WHO, 2003):

1. Faktor sosioekonomi

Status sosioekonomi yang rendah, kemiskinan, iliterasi, pendidikan yang rendah, tidak memiliki pekerjaan, kurangnya dukungan sosial, kondisi hidup yang tidak stabil, jarak yang jauh dari pusat pelayanan kesehatan, biaya tinggi untuk transportasi, biaya tinggi untuk pengobatan, situasi lingkungan yang berubah, budaya dan kepercayaan terhadap penyakit dan pengobatan, serta disfungsi keluarga dapat mendukung terjadinya ketidapatuhan pada pasien. Ras dan usia juga menjadi prediktor yang dapat mempengaruhi.

2. Faktor tim tenaga kesehatan dan sistem kesehatan

Termasuk di antara faktor ini adalah hubungan pasien dengan pemberi pelayanan kesehatan, sistem asuransi kesehatan yang tidak memadai, sistem distribusi obat yang kurang optimal, kurangnya pengetahuan dan pelatihan pada tenaga kesehatan dalam mengelola penyakit kronis, pemberi pelayanan

kesehatan yang *overwork*, kurangnya insentif dan timbal balik terhadap performa, konsultasi yang pendek, lemahnya sistem untuk mengedukasi pasien dan melakukan follow up, kurang pengetahuan dalam kepatuhan dan intervensi yang efektif untuk meningkatkan kepatuhan.

3. Faktor terkait kondisi

Faktor kondisi ini terkait dengan penyakit yang dialami pasien. Beberapa determinan yang kuat dalam ketidakpatuhan meliputi keparahan gejala, level disabilitas (secara fisik, psikologis, dan sosial), perkembangan keparahan penyakit, dan ketersediaan pengobatan yang efektif.

4. Faktor terkait terapi

Hal yang termasuk di dalamnya adalah kompleksitas regimen terapi, durasi terapi, kegagalan terapi sebelumnya, perubahan terapi yang sering terjadi, efek obat (efek yang menguntungkan atau efek samping), dan ketersediaan dukungan medis.

5. Faktor pasien

Faktor yang terkait pada pasien berupa sumber daya, pengetahuan, sikap, kepercayaan, persepsi, dan ekspektasi pada pasien.

Beberapa faktor yang menyebabkan pasien tidak patuh juga dirumuskan oleh Hussar (2005):

1. Faktor penyakit. Pasien dengan gangguan kronis cenderung menjadi putus asa karena penyakitnya tidak sembuh meskipun telah lama menjalani terapi.
2. Faktor regimen terapi, meliputi terapi obat yang banyak, frekuensi pemberian obat, durasi terapi, efek samping, gejala yang muncul atau tidak muncul, biaya obat, administrasi obat, dan rasa obat.

3. Interaksi pasien dengan tenaga kesehatan, termasuk di antaranya adalah tidak memahami pentingnya terapi dan kurangnya pemahaman terhadap instruksi.

Cipolle et al. (2012) menyatakan bahwa ada beberapa alasan umum mengapa pasien tidak patuh terhadap instruksi obat, antara lain:

1. Pasien tidak paham dengan instruksi obat
2. Pasien tidak dapat menebus obat
3. Pasien lebih memilih tidak menggunakan obat
4. Pasien lupa menggunakan obat
5. Obat tidak tersedia untuk pasien
6. Pasien tidak dapat menelan atau menggunakan obat dengan baik.

2.4.4 Peningkatan Kepatuhan Pasien

Ada beberapa strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kepatuhan, antara lain (Hussar, 2005):

1. Identifikasi faktor risiko

Perlu diketahui siapa saja yang paling berpotensi untuk tidak patuh terhadap pengobatan dan penyebabnya.

2. Menentukan rencana pengobatan

Rencana pengobatan harus sesuai dengan kebutuhan pasien dan sedapat mungkin pasien ikut mengambil keputusan dalam regimen terapi.

3. Edukasi pasien

Edukasi terhadap pasien dapat dilakukan melalui komunikasi oral, komunikasi tertulis, penggunaan audiovisual, dan informasi mengenai terapi yang terkontrol.

4. Motivasi pasien

Motivasi ditujukan pada pasien untuk menggunakan pengetahuan yang mereka ketahui terkait terapi yang mereka terima untuk mendapatkan manfaat seoptimal mungkin.

5. Alat bantu kepatuhan

Alat bantu ini dapat berupa label, kalender obat dan pengingat, wadah khusus untuk obat, kemasan khusus pada obat, dan penggantian bentuk sediaan obat.

6. Pengawasan terapi

Pengawasan terapi terdiri dari *self-monitoring* yang dilakukan oleh pasien sendiri, pengawasan oleh apoteker, dan pengukuran langsung. Peningkatan kepatuhan terhadap pengobatan dapat dilakukan melalui beberapa strategi. Studi literatur yang dilakukan Costa et al., mengindikasikan bahwa intervensi berikut dapat meningkatkan kepatuhan berikut hasil terapinya (Costa et al., 2015):

1. Intervensi perilaku

Intervensi perilaku terkait dengan perubahan perilaku pasien terhadap pengobatan. Fokus pada intervensi ini adalah emosi, perilaku dan kesadaran terhadap tujuan hidup sehat, dan perubahan positif terkait gejala dan pengobatan. Intervensi ini umumnya dilakukan melalui konseling perilaku oleh tenaga kesehatan profesional yang telah dilatih.

2. Edukasi

Edukasi untuk meningkatkan kepatuhan terhadap obat umumnya melalui penjelasan cara penggunaan obat, mendiskusikan keengganan pasien untuk

minum obat, dan mendiskusikan kepercayaan serta pengetahuan pasien terhadap kesehatannya dan pengobatan yang terkait.

3. Pelayanan yang terintegrasi

Pelayanan yang terintegrasi dirancang untuk meningkatkan hubungan dan kolaborasi antara pemberi pelayanan kesehatan di tingkat yang berbeda (pembiayaan, administratif, dan atau pemberi pelayanan). Intervensi ini juga bertujuan untuk meningkatkan kualitas pelayanan dan kepuasan pelayanan kesehatan, serta efisiensi dari pemberi pelayanan dan pasien dengan masalah kesehatan yang kompleks.

4. *Self-management*

Self-management merupakan kemampuan individu untuk mengelola gejala, pengobatan, perubahan gaya hidup, serta konsekuensi secara psikososial, budaya, dan spiritual terhadap penyakit kronis, bersama-sama dengan keluarga, masyarakat, dan tenaga kesehatan. Intervensi pada *self-management* seringkali menggunakan teknologi yang memanfaatkan telepon, *telemedicine*, intervensi berbasis *website*, dll.

5. Komunikasi

Persepsi risiko merupakan dimensi inti dari ketidakpatuhan yang disengaja terhadap pengobatan. Hal ini karena penilaian risiko seseorang mempengaruhi persepsinya dalam minum obat, apakah ia akan memperoleh akibat yang merugikan atau tidak. Oleh karena itu, komunikasi yang efektif oleh tenaga kesehatan diperlukan untuk memastikan informasi terkait risiko dan manfaat obat dikomunikasikan secara akurat dan memungkinkan

pasien mengambil keputusan. Media yang umumnya digunakan dapat berupa pamphlet, video, atau alat berbasis *website*.

6. Kemasan dan pengingat harian

Intervensi ini umumnya digunakan pada pasien yang tidak patuh bukan karena disengaja. Contoh kemasan dan pengingat harian yang digunakan dapat melalui *pillbox*, blister khusus, panggilan telepon, pesan teks, pesan otomatis, *video call*, dan sistem *interactive voice response* (IVR).

2.4.5 Metode dalam Mendeteksi Kepatuhan

Dalam mengukur efikasi dari pengobatan, perlu dilakukan deteksi terhadap kepatuhan penggunaan obat. Pengukuran kepatuhan dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung (Hussar, 2005).

1. Metode langsung

Metode ini merupakan pengukuran ideal dalam kepatuhan. Namun, penggunaan metode ini jarang dilakukan karena tidak praktis. Metode langsung digunakan dengan melihat tanda-tanda biologis. Contohnya, pada pasien diabetes melitus, dilakukan pengukuran terhadap HbA1c. Pengukuran juga dapat dilakukan dengan melakukan pengukuran konsentrasi obat dalam cairan biologis pasien. Namun, metode ini jarang dilakukan karena tidak praktis. Selain itu, keterbatasan yang dimiliki juga ada perbedaan individu dalam absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat sehingga konsentrasi obat yang ada dalam tubuh pasien belum tentu menunjukkan ketidakpatuhan. Selain itu, konsentrasi obat juga tidak memberikan data terkait waktu obat dikonsumsi (Hussar, 2005).

2. Metode tidak langsung

Metode tidak langsung yang sering digunakan adalah dengan *self-report* (pelaporan oleh pasien) dan interview. Selain itu, pengukuran juga dapat dilakukan dengan perhitungan obat yang dikonsumsi (*pill count*), pengawasan kepatuhan secara elektronik (Hussar, 2005; Hawkshead & Krousel-Wood, 2007; Culig & Leppée, 2014), *prescription fills rate* (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007; Culig & Leppée, 2014).

a. Metode *self-report*

Pada metode ini, data bersumber dari pengisian kuisioner, catatan, maupun wawancara. Metode ini dapat mengukur kepatuhan secara kuantitatif maupun kualitatif. Beberapa keuntungan dalam metode *self-report* adalah sederhana dan tidak mahal, dapat memberikan informasi mengenai sikap dan kepercayaan yang mempengaruhi kepatuhan, valid, memiliki sumber data yang luas pada pola kepatuhan serta alasan tidak patuh, mudah digunakan, dan tidak mengganggu. Namun, ada beberapa kerugian dalam metode ini, yaitu dapat terjadi bias karena subyek harus mengingat serta memerlukan kemampuan dalam memahami item pernyataan dan kemauan pasien dalam memberikan informasi yang dapat mempengaruhi akurasi dan validitas dari kuisioner (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007).

b. *Pill count*

Sumber data pada metode ini adalah dari sisa obat riil dibandingkan dengan jumlah sisa yang seharusnya pada waktu pengukuran. Metode ini dapat mengukur kepatuhan secara kuantitatif. Keuntungannya adalah

metode ini merupakan metode yang objektif, sederhana, dan tidak mahal. Namun, kerugian yang dapat terjadi adalah dapat terjadi estimasi kepatuhan yang berlebihan karena dirubah oleh pasien (*pill dumping/sharing*) dan memerlukan data resep yang akurat (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007).

c. Pengawasan kepatuhan secara elektronik

Data yang diambil dalam metode ini bersumber dari alat yang secara elektronik dihubungkan dengan wadah obat, sehingga pengukuran pada metode ini dilakukan secara kuantitatif. Keuntungan dalam metode ini adalah karena metode ini memberikan informasi secara rinci mengenai pola penggunaan dan konsumsi, reliabel, dapat menilai perilaku penggunaan obat, dan memberi informasi yang memungkinkan analisis pola jangka panjang. Namun, kekurangannya adalah metode ini tergolong mahal, konsumsi obat dapat diasumsikan tetapi tidak dapat dikonfirmasi, potensi kerusakan pada alat, tidak akurat apabila pasien memindahkan obat ke wadah lain, dan tidak praktis dalam pengawasan lebih dari 1 obat (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007).

d. *Prescription fill rate*

Pada metode ini, sumber data yang digunakan adalah data administrasi, dan pengukurannya secara kuantitatif. Keuntungan dari metode ini adalah sifatnya objektif, dapat mengetahui jumlah dan frekuensi obat yang diperoleh pasien, mengukur waktu refill obat, dapat melihat keputusan pasien dalam kelanjutan pengambilan obat, memberi informasi rata-rata kepatuhan dari waktu dan kesenjangan dalam

pengambilan obat, dapat digunakan untuk populasi yang besar dengan waktu yang lama, serta pada pengukuran tidak mempengaruhi perilaku. Namun, kekurangan dalam metode ini adalah tidak dapat dikonfirmasi apakah pasien benar-benar mengonsumsi obat, data pasien tidak lengkap jika pasien menggunakan fasilitas pelayanan kesehatan yang berbeda, tidak peka terhadap variasi persepsian, memerlukan jeda waktu untuk ketersediaan data, dan memerlukan pengetahuan mengenai database untuk memiliki data yang relevan (Hawkshead & Krousel-Wood, 2007).

Di antara semua metode tidak langsung, pengukuran dengan *self-report* merupakan metode yang paling sering digunakan berdasarkan keuntungan yang dimiliki (Culig & Leppée, 2014). Beberapa kuisioner yang dikembangkan untuk pengukuran kepatuhan antara lain (Culig & Leppée, 2014; Lam & Fresco, 2015):

a. *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ)

Dikembangkan oleh Morisky et al., merupakan kuisioner yang paling terkenal dan memiliki beberapa keuntungan, yaitu mengidentifikasi hambatan terhadap ketidakpatuhan, merupakan kuisioner terpendek, paling mudah dinilai, dan dapat diadaptasi untuk kelompok variasi obat yang berbeda. Namun, kuisioner MAQ tidak dapat digunakan untuk mengukur *self-efficacy*.

b. *Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) Kuisioner ini dikembangkan oleh Morisky et al., dengan dasar kuisioner MAQ.

Tujuh item pertama berisi respon ya/tidak dan yang terakhir

adalah respon dengan skala 5 yang berfokus pada perilaku penggunaan obat, terutama terkait kurangnya pemakaian, sehingga hambatan kepatuhan dapat diidentifikasi lebih jelas. MMAS memiliki validitas dan reliabilitas yang tinggi pada pasien dengan penyakit kronis.

c. *Self-efficacy for Appropriate Medication Use (SEAMS)*

Dikembangkan oleh tim dengan keahlian dalam kepatuhan pengobatan dan literasi kesehatan. Kuisisioner ini merupakan instrumen reliabel dan valid yang dapat memberikan penilaian dalam *self-efficacy* terhadap pengobatan dalam penatalaksanaan penyakit kronis dan sesuai untuk pasien dengan kemampuan literasi rendah.

d. *Brief Medication Questionnaire*

Kuisisioner ini merupakan kuisisioner untuk mendeteksi kepatuhan dan hambatan terhadap kepatuhan. Kuisisioner ini terdiri dari 5 pertanyaan terkait regimen yang berisi obat apa saja yang digunakan, 2 pertanyaan mengenai kepercayaan yang menanyakan apakah pasien memiliki kesulitan dalam menggunakan obat dan apakah menggunakan obat mengganggu mereka. Selanjutnya, terdapat 2 pertanyaan mengenai ingatan, yang berisi apakah pasien sulit mengingat regimen dosis pengobatan, dan yang terakhir adalah 2 pertanyaan mengenai akses untuk membeli dan menebus obat tepat waktu.

e. *The Hill-Bone Compliance Scale*

Kuisisioner ini ditujukan untuk mengetahui hambatan dan *self-efficacy*, tetapi terbatas pada generalisasinya karena kuisisioner ini fokus pada pasien hipertensi.

f. *The Medication Adherence Rating Scale (MARS)*

Kuisisioner ini merupakan pengembangan dari kuisisioner MAQ. MARS terdiri dari 10 item pertanyaan, yang mudah digunakan, dan tidak intrusif. Kuisisioner ini cukup reliabel, tetapi validitasnya cukup lemah, tidak dapat memprediksi perilaku kepatuhan dalam jumlah sampel yang besar. Penggunaan kuisisioner ini umumnya untuk kepatuhan terhadap obat-obat psikosis.

g. *Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)*

Kuisisioner ARMS dapat digunakan untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat dan kepatuhan dalam refill obat sesuai dengan jadwal. Kuisisioner ini merupakan instrumen yang valid dan reliabel ketika digunakan pada populasi dengan penyakit kronis, dan memiliki ciri-ciri performa yang baik, bahkan untuk pasien yang memiliki literasi rendah.

2.4.6 Kuisisioner ARMS

Semua metode dalam mendeteksi kepatuhan, baik metode langsung maupun tidak langsung, dapat digunakan. Namun, masing-masing metode memiliki keterbatasan. Pada penelitian ini, metode yang digunakan adalah metode tidak langsung, yaitu penggunaan *self-report*. Instrumen *self report* yang digunakan pada penelitian ini adalah kuisisioner *Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)*.

Pada penelitian sebelumnya, disebutkan bahwa pengukuran kepatuhan dengan *self-report* memiliki korelasi yang baik dengan pengukuran dengan *pill count* (Haynes et al., 1980). Namun pada penelitian lain, disebutkan bahwa *self-report* lebih *reliable* dalam mengukur kepatuhan dibandingkan dengan *pill count* (Koneru et al., 2007). Krousel-wood et al., menyatakan bahwa penggunaan *self-*

report memiliki hubungan yang signifikan terhadap data *refill* farmasi (Krousel-Wood et al., 2009). Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, ditemukan bahwa hasil pengukuran kepatuhan dengan *self-report* memiliki korelasi yang kuat dengan hasil pengukuran dengan alat elektronik (Gonzales et al., 2013). Been et al., menyatakan bahwa pengukuran kepatuhan menggunakan *self-report* sudah cukup untuk memprediksi kepatuhan dan *outcome* klinis (Been et al., 2017).

Kuisisioner ARMS adalah kuisisioner yang dikembangkan oleh Kripalani et al., untuk mengevaluasi kepatuhan terhadap penggunaan dan pengisian ulang (*refill*) terhadap obat pada pasien dengan penyakit kronis. Hasil analisis psikometrik menunjukkan bahwa kuisisioner ARMS memiliki konsistensi internal yang tinggi, reliabel dan valid (Kripalani et al., 2009). Evaluasi psikometrik juga telah dilakukan pada kuisisioner ARMS terjemahan versi bahasa Korea pada pasien diabetes melitus, dimana pada validitas konstruk dilakukan identifikasi terhadap 3 faktor pada item pernyataan yang tersedia. Faktor-faktor tersebut terdiri dari ketidakpatuhan penggunaan obat yang disengaja dan *refill* obat (*refilling medicine and intentional nonadherence with taking medicine*), ketidakpatuhan penggunaan obat yang tidak disengaja (*unintentional nonadherence with taking medicine*), serta kepatuhan terhadap *refill* obat (*persistence with refilling medicine*) (Lampiran 9) (Kim et al., 2016).

ARMS juga merupakan kuisisioner yang dapat digunakan pada pasien dengan tingkat literasi yang bervariasi. Kuisisioner ini menggunakan skala likert 1-4 dengan respon “tidak pernah”, “kadang-kadang”, “sering”, dan “selalu” pada masing-masing pernyataan. Skor terendah pada item pernyataan menunjukkan

kepatuhan yang lebih baik (Kripalani et al., 2009). Kuisisioner ARMS telah diterjemahkan dalam bahasa Indonesia, serta valid dan reliabel (Khasanah, 2017).

2.4.7 Kuisisioner BMQ-Specific

Salah satu faktor internal yang mempengaruhi kepatuhan terhadap terapi adalah keyakinan pasien. Pada penelitian ini, keyakinan pasien terhadap terapi obat diukur dengan instrumen *Belief about Medicines Questionnaire* (BMQ). BMQ telah diuji coba untuk mengukur keyakinan terhadap terapi obat pada pasien dengan berbagai penyakit, yaitu jantung, asma, ginjal, psikiatrik, dan diabetes melitus. Pada instrumen ini terdiri dari dua bagian, yaitu *BMQ-General* yang mengukur keyakinan pasien tentang obat secara umum dan *BMQ-Specific* yang mengukur keyakinan pasien tentang obat yang sedang digunakan. *BMQ-General* terdiri dari dua subskala, yaitu *overuse* (keyakinan pasien tentang obat yang digunakan terlalu banyak diresepkan dokter) dan *harm* (keyakinan pasien tentang bahaya obat yang digunakan). Sedangkan *BMQ-Specific* terdiri dari subskala *necessity* (keyakinan pasien tentang kebutuhan obat dalam menjaga kesehatan) dan *concerns* (keyakinan pasien tentang masalah yang muncul dari penggunaan obat) (Horne et al., 1999).

BMQ-General dan *BMQ-Specific* dapat digunakan bersama-sama maupun secara terpisah. Pada penelitian ini, kuisisioner yang digunakan hanya kuisisioner *BMQ-Specific* yang telah menunjukkan hubungan terhadap kepatuhan pasien (Horne et al., 1999). Kuisisioner ini menggunakan skala likert 1-5 dengan pilihan “sangat setuju”, “setuju”, “ragu-ragu”, “tidak setuju”, dan “sangat tidak setuju”. Horne dan Weinman menyatakan bahwa penentuan keyakinan pasien melalui diferensiasi pada subskala *necessity* dan *concerns*. Jika hasil diferensiasi memberi nilai positif, maka pasien memiliki keyakinan positif terhadap terapi obat, karena

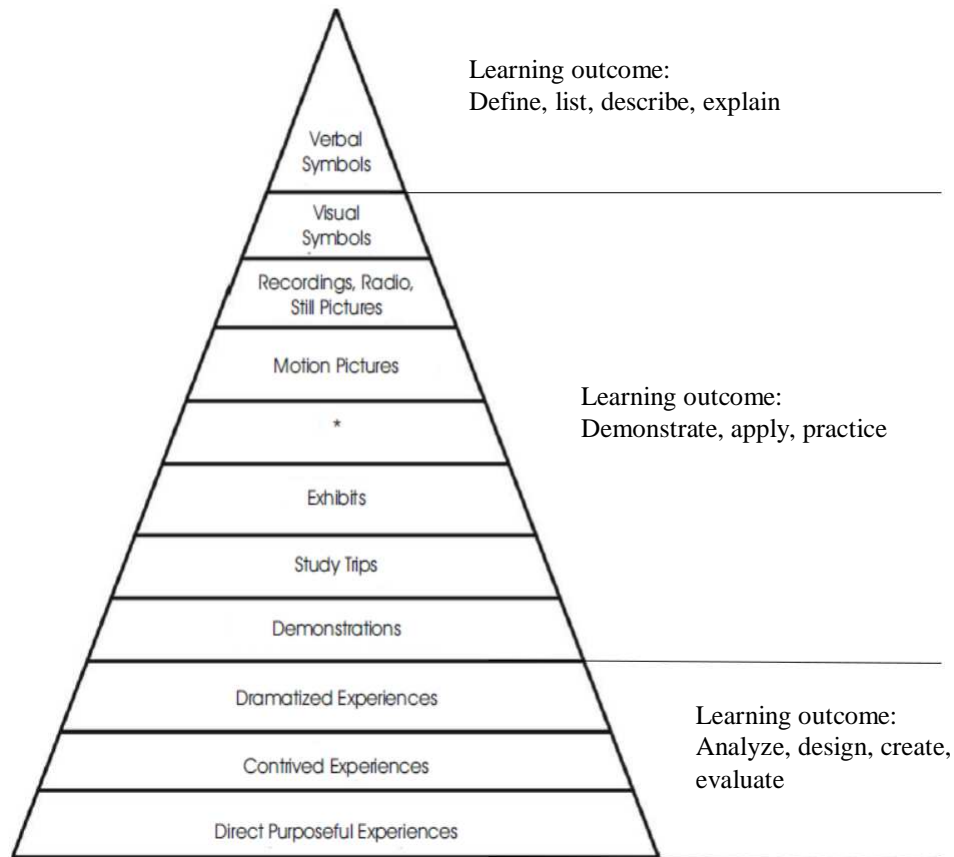
pasien lebih merasakan manfaat dibanding risiko obat (Horne & Weinman, 1999). Kuisisioner *BMQ-Specific* telah diterjemahkan ke bahasa Indonesia pada penelitian sebelumnya (Nurhidayah, 2017).

2.4.8 Skala Naranjo

Skala Naranjo merupakan salah satu metode untuk mengkuantifikasi kemungkinan terjadinya efek samping obat. Efek samping dikategorikan sebagai *definite* (skor ≥ 9), *probable* (skor 5-8), *possible* (skor 1-4) dan *doubtful* (skor 0). Penentuan skor ini disertai oleh pengamatan terhadap hubungan sebab akibat antara kejadian efek samping (urutan temporal, pola respon, *withdrawal*, kejadian berulang, penyebab alternatif, respon plasebo, kadar obat dalam cairan/jaringan tubuh, hubungan dosis dan respon, pengalaman pasien sebelumnya dengan obat, dan konfirmasi terhadap bukti obyektif) (Naranjo et al., 1981). Skala Naranjo juga telah diterjemahkan ke bahasa Indonesia dan digunakan sebagai pedoman monitoring efek samping obat bagi tenaga kesehatan (BPOM RI, 2012). Pada penelitian ini, pengamatan terhadap kemungkinan pasien mengalami efek samping dengan menggali informasi melalui pertanyaan yang relevan di kuisisioner demografi dilanjutkan dengan diskusi dengan dokter yang memeriksa pasien sebelumnya.

2.4.9 Upaya Peningkatan Kepatuhan melalui Media

Upaya untuk melakukan perubahan perilaku patuh dapat dilakukan melalui beberapa media yang dapat membantu meningkatkan pengetahuan pasien. Ada beberapa jenis media menurut konsep *Cone of Experience* yang diusulkan oleh Dale. Berdasarkan konsep ini, media pembelajaran dan penyajian informasi terbagi menjadi beberapa kelompok dengan kategori paling abstrak dan paling konkret (Baukal et al., 2013). *Cone of Experience* dapat ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 *Dale's Cone of Experience* (diadaptasi dari Baukal et al., 2013)

Informasi melalui simbol verbal merupakan media yang paling abstrak, dimana kemampuan individu dalam proses belajar ada pada tahap mendefinisikan, mendeskripsikan, membuat daftar, dan menjelaskan. Media berupa simbol visual, rekaman, radio, gambar, gambar yang bergerak, pameran, perjalanan studi, dan demonstrasi merupakan media yang tidak lebih abstrak dibandingkan informasi pendengaran, sehingga individu dapat mendemonstrasikan apa yang dilakukan. Sedangkan pengalaman secara langsung dan nyata merupakan media yang paling konkret. Pada kondisi ini, individu tersebut tidak hanya bisa mempraktekkan perilaku, tetapi juga dapat menganalisis, merencanakan, membentuk, bahkan mengevaluasi perilakunya.

Konsep ini kemudian diperbarui sesuai dengan perkembangan teknologi yang disebut *Multimedia Cone of Abstraction*. Berdasarkan konsep ini, untuk memaksimalkan proses belajar, perlu dilakukan media kombinasi (Baukal et al., 2013). Konsep ini dapat membantu memilih media yang digunakan untuk meningkatkan kepatuhan.

2.4.10 Intervensi untuk Meningkatkan Kepatuhan

Beberapa penelitian untuk meningkatkan kepatuhan telah dilakukan, baik oleh apoteker maupun yang dilakukan oleh tenaga kesehatan lainnya. Rangkuman penelitian mengenai intervensi dalam meningkatkan kepatuhan disusun pada tabel 2.2.

Berbagai intervensi dapat dilakukan oleh apoteker untuk meningkatkan kepatuhan dalam penggunaan obat. Jenis intervensi yang dipilih perlu disesuaikan dengan kondisi di lokasi penelitian. Di Puskesmas Tanjung Karang, beberapa responden memiliki tingkat literasi dan pendapatan yang rendah, serta sebagian besar merupakan kelompok lansia (kelompok rentan). Oleh karena itu, pada penelitian ini, intervensi yang digunakan adalah pemberian edukasi dan memberikan alat bantu sebagai pengingat.

Pasien dengan kondisi spesifik, seperti pada pasien dengan tingkat literasi yang rendah, umumnya lebih menyukai pemberian edukasi yang diberikan *face-to-face* dibandingkan dengan per kelompok. Alat bantu juga dapat digunakan, seperti *pictogram* maupun video (Tabor & Lopez, 2004). Pada penelitian ini, digunakan alat bantu yang dipilih berupa *pictogram*. Sebagai pengingat, digunakan alat bantu berupa *custom-pillbox*.

Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Chung et al., 2011	300 pasien (rawat jalan di RS)	<i>Prospective controlled trial</i> (150 kontrol, 150 eksperimen)	24 bulan	Modifikasi <i>lifestyle</i> , administrasi obat, edukasi pasien terhadap obat, identifikasi ADE dan interaksi obat, peningkatan kepatuhan (menggunakan <i>pill box</i> , pengingat melalui telepon, memberikan leaflet), manajemen dislipidemia, manajemen diabetes, manajemen hipertensi, dan lainnya.	<i>Direct method</i> (pengukuran HDL, LDL, TG dan total kolesterol)	HDL, LDL, total kolesterol, dan TG.	<ul style="list-style-type: none"> - Ada perbedaan yang bermakna pada perubahan HDL, LDL, TG dan total kolesterol antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi. - Peningkatan kepatuhan pada intervensi grup sebesar 2,29% (tidak signifikan terhadap perubahan outcome klinis) 	Hong Kong
Ramanath et al., 2012	52 pasien hipertensi di RS	<i>Prospective randomized interventional study</i>	7 bulan	Konseling (obat, perubahan <i>lifestyle</i> , manajemen penyakit, dan efek samping obat), pemberian informasi melalui leaflet, dan pengingat melalui telepon.	<ul style="list-style-type: none"> - Kuisisioner MMAS dan MARS - Kuisisioner SF-12v2 - Pengukuran tekanan darah - Kuisisioner kepuasan 	Kepatuhan pasien, <i>quality of life</i> , tekanan darah, dan kepuasan pasien.	<ul style="list-style-type: none"> - Ada perbedaan bermakna antara kepatuhan pada grup kontrol dan intervensi pada saat follow up - Ada perbedaan bermakna antara kualitas hidup grup kontrol dan intervensi pada saat follow up. - 76% pasien merasa puas dengan pelayanan farmasi klinis oleh apoteker. 	India
Odegard et al., 2013	84 pasien diabetes melitus di 4 apotek	<i>Pre-post analysis</i>	12 bulan	Edukasi melalui verbal dan <i>handout</i> , konseling terhadap pencegahan efek samping dan manajemen, edukasi pengukuran glukosa darah, pengingat untuk mengambil obat dengan telepon, pemberian kemasan khusus, serta optimasi regimen obat (kolaborasi dengan dokter).	<ul style="list-style-type: none"> - Data farmasi berdasarkan pola penebusan obat 	Masalah yang menyebabkan ketidakpatuhan dan dampak intervensi terhadap penurunan <i>refill gaps</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Masalah ketidakpatuhan yang utama disebabkan karena kesulitan menggunakan obat (tidak ingat dosis dan lupa menebus obat) - Intervensi menunjukkan ada penurunan signifikan dalam <i>refill gaps</i> (kepatuhan pengambilan obat meningkat) 	USA (Seattle)

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Febrianti et al., 2013	106 pasien hipertensi rawat jalan di RS	<i>Control group design with pretest posttest</i>	Februari-Juni 2013	Pemberian konseling oleh apoteker	- <i>Self report</i> (kuisisioner MMAS-8) - <i>Direct method</i> (pengukuran tekanan darah)	Kepatuhan pasien dan tekanan darah	- Ada perubahan antara tekanan darah sebelum dan setelah intervensi pada kelompok eksperimen. - Ada perbedaan antara tekanan darah kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. - Kepatuhan memiliki korelasi positif dengan hasil tekanan darah. Konseling berpengaruh terhadap kepatuhan pasien.	Indonesia (Sleman)
Swandari et al., 2014	87 pasien hipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam	Quasi eksperimental (42 kontrol dan 45 eksperimental)	Desember 2013-Januari 2014	Konseling oleh apoteker	- <i>Self report</i> (kuisisioner MMAS-8) - Data dari rekam medis (tekanan darah)	Kepatuhan pasien dan tekanan darah	- Ada perbedaan kepatuhan pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi. Konseling memiliki pengaruh signifikan terhadap kepatuhan pasien. - Kepatuhan memiliki pengaruh terhadap tekanan darah sistol dan diastole	Indonesia (Cilacap)

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Suzuki et al., 2014	109 pasien kanker kepala dan leher	<i>Retrospective cohort study</i> (60 kontrol dan 49 intervensi)	September 2009-April 2012	Pemberian <i>flowchart-type leaflet</i> (FCL)	Pengambilan data sekunder (data rekam medis elektronik). Data kepatuhan: bila penggunaan obat tidak benar	Jumlah kunjungan emergensi, reaksi efek samping, ketidakpatuhan, dan jumlah panggilan telepon dari pasien	<ul style="list-style-type: none"> - Insiden kunjungan emergensi lebih rendah pada group FCL - Tidak ada perbedaan antara reaksi efek samping pada kedua grup - Ketidakpatuhan pada kelompok FCL lebih rendah dari non-FCL. - Jumlah telepon lebih tinggi pada kelompok FCL, dan kelompok FCL menelepon RS sebelum masuk RS. 	Jepang
Chow et al., 2015	150 pasien rawat jalan diabetes melitus di Public Primary Health Care Clinic	<i>Non-clinical randomized controlled trial</i> (75 kontrol dan 75 intervensi)	3 bulan	Kunjungan ke rumah pasien untuk memberikan edukasi	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Self-report</i> (kuisisioner MMAS) - <i>Direct method</i> (nilai HbA1c) - Kuisisioner <i>Michigan Diabetes Knowledge Test</i> 	Kepatuhan penggunaan obat dan pengetahuan pasien tentang diabetes.	<ul style="list-style-type: none"> - Ada peningkatan yang signifikan terhadap pengetahuan pasien pada kelompok intervensi. - Ada peningkatan signifikan terhadap kepatuhan pada kelompok intervensi. - Ada penurunan nilai HbA1c yang signifikan pada kelompok intervensi 	Malaysia

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Nugraheni et al., 2015	147 pasien Diabetes Melitus di Klinik dokter keluarga BPJS	<i>Control group design with pretest and posttest</i> (74 pasien kontrol, 73 pasien intervensi)	November 2014- Februari 2015	Pemberian konseling dan alat bantu konseling berupa <i>medication chart</i> oleh apoteker.	- <i>Self report</i> (kuisisioner MMAS-8) - Kuisisioner DMSAT (kepuasan) - <i>Direct method</i> (pengukuran gula darah)	Kepatuhan pasien, kepuasan, kadar gula darah.	<ul style="list-style-type: none"> - Kepatuhan pada kelompok intervensi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. - Pemberian konseling dengan alat bantu mempengaruhi hasil klinis (GDP dan GDPP) - Kepuasan pada kelompok intervensi meningkat, sedangkan pada kelompok kontrol tetap. - Ada korelasi bermakna antara kepatuhan dan hasil klinis, serta antara kepatuhan dan kepuasan. 	Indonesia (Surakarta, Jawa Tengah)
Anglada-Martínez et al., 2016	42 pasien dengan hipertensi, dyslipidemia, gagal jantung, atau HIV+ di <i>Casanova Primary Care Clinic</i> dan <i>Hospital Clinic</i>	<i>Prospective pre-post intervention study</i>	6 bulan	Aplikasi Medplan	- <i>Self report (simplified Medication Adherence Questionnaire), pharmacy refill data</i> untuk mengukur proporsi hari penggunaan obat, respon melalui app - <i>Direct method</i> (data klinis) - Kuisisioner untuk kepuasan	Kepatuhan, hasil klinis, kepuasan pasien dan tenaga kesehatan	<ul style="list-style-type: none"> - Kepatuhan meningkat selama intervensi (dengan kuisisioner), namun tidak ada perbedaan pada proporsi hari penggunaan obat dan aplikasi. - Tidak ada perbedaan status kesehatan sebelum dan setelah intervensi. - Kunjungan ke klinik berkurang setelah diberikan intervensi - Sebagian besar pasien dan tenaga kesehatan puas dengan penggunaan aplikasi medplan. 	Spanyol

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Mayberry et al., 2016	80 pasien dewasa dengan diabetes melitus tipe 2 di health center	<i>Prospective pre-post intervention study</i>	3 bulan	MED (Messaging for diabetes): pesan singkat harian dan panggilan otomatis per minggu menggunakan teknologi <i>interactive voice response</i> (IVR)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Self report</i> (DMKQ, MDQ, <i>Barrier to Diabetes Adherence Measure</i>, dan MASES untuk mengetahui hambatan kepatuhan) - <i>Self-report</i> (kuisisioner SDSCA) dan pesan 2 arah untuk pengukuran kepatuhan - <i>Direct method</i> (pengukuran HbA1c) 	Hambatan pada pasien dalam penggunaan obat, kepatuhan dan hasil glikemik (HbA1c)	<ul style="list-style-type: none"> - Hambatan penggunaan obat pada pasien berkurang setelah diberikan intervensi setiap bulan - Kepatuhan meningkat setelah diberikan intervensi, terutama pada bulan pertama dan kedua. - HbA1c menurun setelah diberikan intervensi pada bulan kedua dan ketiga 	USA
Sharaya et al., 2017	50 pasien dengan penyakit kronis, yaitu diabetes melitus, hiperlipidemia, dan hipertensi, di 3 klinik.	<i>One group pretest-posttest (pre-post intervention)</i>	November 2013- Januari 2014	Pengingat minum obat, menyederhanakan regimen obat, program diskon rujukan, informasi terkait penyakit, pemberian informasi obat, perubahan terapi, edukasi <i>pillbox</i> , dan bantuan asuransi.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Self report</i> (mengembangkan kuisisioner sendiri, terdiri dari 6 pertanyaan terkait kekhawatiran terhadap pengobatan, efek samping, biaya, kurangnya kepercayaan diri terhadap efikasi obat, salah paham terhadap instruksi pemberi pelayanan, dan lupa) 	Skor kepatuhan pasien	<ul style="list-style-type: none"> - Terjadi peningkatan skor kepatuhan pada sebelum dan setelah dilakukan intervensi. - Sebagian besar intervensi memberikan perubahan dalam skor kepatuhan, kecuali edukasi <i>pillbox</i> dan bantuan asuransi. 	USA

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Tan et al., 2017	73 pasien hipertensi rawat jalan di RS	<i>Randomized controlled trial</i> (38 kontrol, 35 intervensi)	7 bulan	Kemasan blister dengan kalender (<i>calender blister pack</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Pharmacy refill data</i> (rasio kepemilikan obat dan waktu <i>refill</i>) - <i>Direct method</i> (pengukuran tekanan darah) - Data biaya melalui rekam medis pasien 	Kepatuhan (waktu <i>refill</i> obat dan kepemilikan obat), tekanan darah, dan biaya	<ul style="list-style-type: none"> - Kepatuhan terhadap <i>refill</i> obat tepat waktu lebih tinggi pada kelompok intervensi. - Rasio kepemilikan obat pada kelompok intervensi lebih tinggi dari kelompok kontrol. - Terjadi penurunan tekanan darah yang signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol - Biaya dilihat setelah 12 bulan, dan diketahui bahwa biaya pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok intervensi 	Malaysia
Adikusuma & Qiyaam, 2018	40 pasien rawat jalan dengan diabetes melitus tipe 2 di RS	Quasi eksperimental (20 kontrol, 20 eksperimen)	April-Juli 2017	Pemberian konseling dan pengingat dalam bentuk SMS	<ul style="list-style-type: none"> - Wawancara tentang kesesuaian jumlah obat yang diterima dan <i>pill count</i>. - <i>Direct method</i> (pengukuran HbA1c) 	Kepatuhan pasien, hasil klinis (HbA1c)	<ul style="list-style-type: none"> - Ada peningkatan kepatuhan pada kelompok intervensi - Ada penurunan nilai HbA1c yang signifikan pada kelompok intervensi - Kepatuhan memiliki hubungan dengan hasil klinis (HbA1c) 	Indonesia (Mataram, NTB)

Lanjutan Tabel 2.2 Penelitian dengan Intervensi dalam Peningkatan Kepatuhan Pasien Penyakit Kronis

Peneliti, Tahun	Besar Sampel	Desain Penelitian	Periode Penelitian	Intervensi yang diberikan	Metode yang digunakan	Outcome yang Diukur	Hasil Penelitian	Negara
Santoleri et al., 2018	123 pasien dengan leukemia myeloid kronis di RS	<i>Prospective observational study</i>	Januari 2007-Maret 2016	Catatan keseharian pasien (<i>patient diary</i>)	Melalui <i>patient diary</i> dan perhitungan <i>received daily dose/prescribed daily dose</i>	Kepatuhan pasien terhadap pengobatan	Kepatuhan pada pasien yang menggunakan diary lebih besar dibandingkan dengan yang tidak menggunakan <i>diary</i>	Italy
Rengga, 2018	18 pasien hipertensi di Puskesmas	<i>Randomized Control Trial</i>	1 bulan	Pemberian informasi obat dengan <i>pictogram</i>	<i>Pill count</i> dan pengukuran tekanan darah	Kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan hasil klinis (tekanan darah)	- Ada peningkatan kepatuhan pada kedua kelompok (kontrol maupun intervensi) - Ada penurunan tekanan darah yang signifikan pada kelompok intervensi	Indonesia (Kupang, NTT)
Yugo et al., 2018	42 pasien dengan penyakit kronis PRB BPJS di apotek	Prospektif quasi eksperimental, <i>one group pretest-posttest</i>	Maret-April 2017	Aplikasi <i>digital pill box reminder</i>	<i>Self-report</i> (kuisisioner MMAS-8)	Kepatuhan pasien	Ada perbedaan signifikan antara kepatuhan minum obat sebelum dan setelah menggunakan aplikasi <i>digital pillbox reminder</i>	Indonesia (Banjarmasin)
Phimarn et al., 2019	134 pasien di Puskesmas di Thailand	<i>Randomized Control Trial</i>	14 hari	Pemberian <i>pictogram</i>	<i>Pill count</i> (kepatuhan), dan <i>self-report</i> (kepuasan dan pengetahuan)	Kepatuhan, kepuasan, dan pengetahuan pasien terhadap terapi obat	- Ada peningkatan yang signifikan pada pengetahuan dan kepatuhan pasien terhadap terapi obat - Pasien puas terhadap pemberian <i>pictogram</i> .	Thailand

2.4.11 Edukasi dan *Pillbox* oleh Apoteker

Edukasi mengenai kesehatan merupakan elemen penting dalam promosi kesehatan. Tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan pengetahuan, meningkatkan kemampuan dan membentuk sikap positif untuk sehat pada individu yang merupakan bagian dari masyarakat. Edukasi memiliki keuntungan klinis maupun sosial. Proses *transfer knowledge* membentuk sikap dan kemampuan tertentu, serta pasien dapat menerima bantuan dalam menghadapi masalah kesehatannya yang dapat menentukan *mood*, kepuasan, dan proses *recovery* (Przybylska et al., 2014). Namun, ada beberapa hambatan yang dapat terjadi dalam proses edukasi untuk memperbaiki *outcome*, termasuk kepatuhan. Pertama, kondisi pasien yang memiliki pendidikan rendah atau memiliki literasi yang rendah kemungkinan dapat mempersulit mereka untuk memahami informasi yang baru. Kedua, terkait dengan komitmen pembuat kebijakan mengenai edukasi. Kemungkinan pembuat keputusan tidak memprioritaskan edukasi sebagai bagian dari pelayanan kesehatan akan menyebabkan promosi kesehatan tidak berjalan dengan optimal (Hubley, 1986).

Pillbox merupakan salah satu alat bantu yang disarankan untuk digunakan dalam meningkatkan kepatuhan dan telah terbukti dapat meningkatkan kepatuhan, khususnya pada pasien yang memiliki literasi rendah (Tabor & Lopez, 2004). Meskipun demikian, ada beberapa hal yang menjadi keterbatasan *pillbox*, yaitu tidak ada panduan dalam penggunaan dan rekomendasi bagi pengguna mengenai bagaimana cara memakai *pillbox*, sehingga seringkali membuat pengguna bingung. Selain itu, pada saat obat dimasukkan ke dalam *pillbox*, tanggal kadaluarsa obat tidak akan tercantum lagi (De Borja-Oliveira, 2013). Pada penelitian ini *pillbox* yang

digunakan adalah *pillbox* yang telah disesuaikan dengan kebutuhan pasien (*custom-pillbox*). Penggunaan *custom-pillbox* ini didasari oleh terapi yang diterima oleh pasien masing-masing belum tentu sama. Selain itu, untuk pasien yang memiliki tingkat literasi rendah akan sulit membaca keterangan umum pada *pillbox* biasa.

Pemberian edukasi dan *pillbox* yang ditujukan untuk meningkatkan kepatuhan dalam terapi obat dapat dilakukan oleh apoteker. Hal ini dikarenakan apoteker merupakan tenaga kesehatan terakhir yang ditemui oleh pasien sebelum pasien menggunakan obat (Hussar, 2005).

2.5 Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas)

2.5.1 Tugas dan Fungsi Puskesmas

Puskesmas merupakan salah satu fasilitas pelayanan kesehatan yang melaksanakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan individu pada tingkat pertama, dengan menitikberatkan pada upaya promotif dan preventif, dalam rangka mencapai derajat kesehatan masyarakat di wilayah kerjanya. Prinsip penyelenggaraan puskesmas terdiri dari paradigma sehat, pertanggungjawaban wilayah, kemandirian masyarakat, pemerataan, teknologi tepat guna, serta keterpaduan dan kesinambungan. Tugas dari puskesmas adalah melaksanakan kebijakan kesehatan dalam rangka mencapai tujuan pembangunan kesehatan di wilayah kerjanya dan mendukung tercapainya kecamatan yang sehat. Sedangkan fungsi dari puskesmas adalah untuk menyelenggarakan upaya kesehatan tingkat pertama di wilayah kerjanya, baik upaya kesehatan masyarakat, maupun upaya kesehatan perorangan (Kementerian Kesehatan RI, 2014b).

2.5.2 Obat Antidiabetes di Puskesmas

Kementerian kesehatan RI mengatur jenis obat diabetes yang disediakan di masing-masing fasilitas kesehatan melalui formularium nasional. Puskesmas sebagai fasilitas kesehatan tingkat pertama memiliki jenis obat yang lebih terbatas dibandingkan dengan fasilitas kesehatan tingkat kedua maupun ketiga. Obat-obat antidiabetes yang ada di puskesmas yaitu glibenklamid 2,5 mg dan 5 mg, glimepiride 1 mg dan 2 mg, glipizide 5 mg, serta metformin 500 mg dan 850 mg (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2.5.3 Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas

Pelayanan kefarmasian di Puskesmas terdiri dari dua kegiatan, yaitu kegiatan yang bersifat manajerial (berupa pengelolaan sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai) dan kegiatan pelayanan farmasi klinik. Pelayanan farmasi klinik meliputi pengkajian dan pelayanan resep, pelayanan informasi obat (PIO), konseling, visite pasien, monitoring efek samping obat (MESO), pemantauan terapi obat (PTO), serta evaluasi penggunaan obat (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Di Puskesmas Tanjung Karang, pelayanan farmasi klinik yang telah dilakukan adalah aspek pengkajian dan pelayanan resep serta pelayanan informasi obat (PIO) pada pasien. Keuntungan menjalankan kedua pelayanan ini adalah dari sisi waktu dan tenaga. Tenaga farmasi di Puskesmas Tanjung Karang terdiri dari 1 apoteker dan 2 tenaga teknis kefarmasian, sehingga dengan waktu yang singkat dalam memberikan pelayanan, apoteker dapat mengalokasikan waktunya untuk melakukan fungsi manajerial.

Pada penelitian ini, pasien diberikan pelayanan evaluasi penggunaan obat berupa edukasi dan pengingat untuk meningkatkan kepatuhannya dalam

menggunakan obat diabetes melitus. Pemberian pelayanan ini akan sangat bermanfaat untuk meningkatkan *outcome* kesehatan dan kualitas hidup pasien karena pasien menggunakan obat untuk terapi jangka panjang. Namun, sebagai konsekuensinya, perlu waktu yang lebih lama dalam memberikan pelayanan dibandingkan dengan pelayanan secara umum.