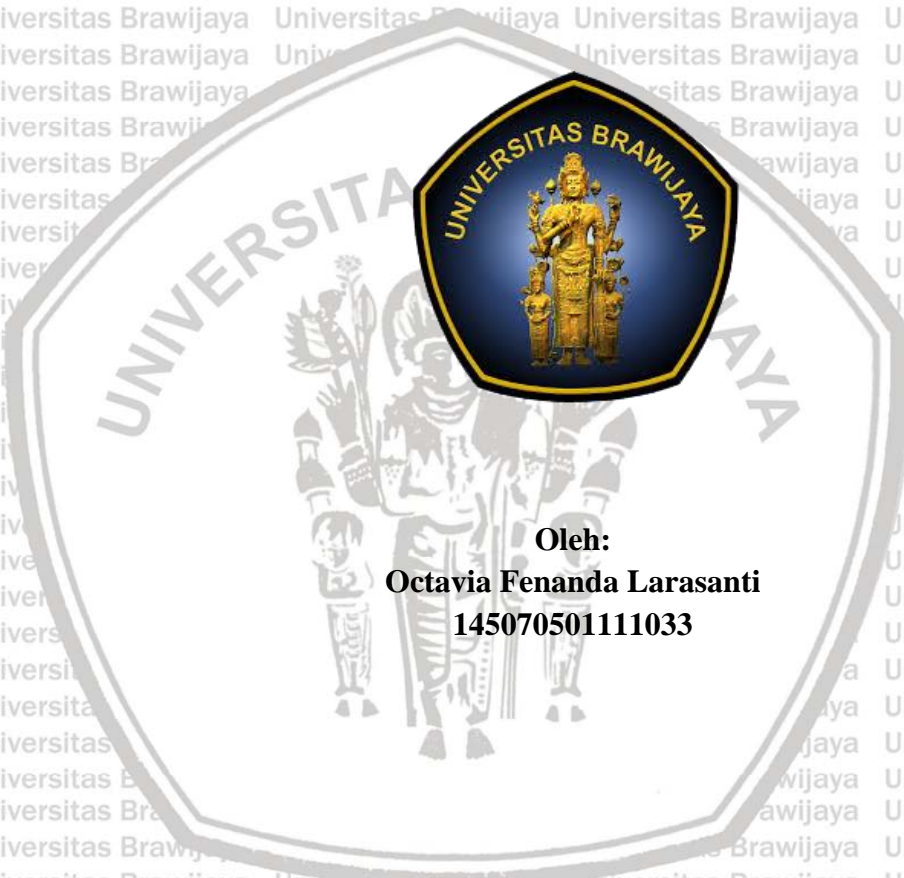


**LITERATURE REVIEW:
INISIASI TERAPI INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE**

2

Tugas Akhir

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Octavia Fenanda Larasanti

145070501111033

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021



KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Inisiasi Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang jumlah pasiennya cukup tinggi. Salah satu terapi yang digunakan untuk DM Tipe 2 adalah dengan melakukan inisiasi terapi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa terapi insulin dapat digunakan sebagai salah satu terapi yang mengontrol kadar gula darah pada pasien DM Tipe 2 selain menggunakan terapi antidiabetika oral.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. apt. Ayuk Lawuningtyas H.,M.Farm, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan dan masukan terkait tugas akhir saya serta dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. apt. Ratna Kurnia Illahi.,M.Pharm, sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar telah membimbing penulisan dan analisis data, dan senantiasa memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. apt. Hananditia Rachma P.,S.Farm.,M.Farm.Klin., sebagai Ketua Tim Penguji Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
4. apt. Alvan Febrian Shalas, M.Farm, sebagai Ketua Program Studi Farmasi yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di PS Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Ayah dan ibu saya tercinta yang selalu memberikan dukungan, semangat serta do'a yang selalu menyertai saya untuk menyelesaikan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 23 Juli 2021

Penulis



ABSTRAK

Larasanti, Octavia Fenanda. 2021. *Literature Review: Inisiasi Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ayuk Lawuningtyas H., M.Farm, Apt (2) Ratna Kurnia Illahi, M.Pharm, Apt.

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan suatu penyakit metabolik yang bersifat kronis serta membutuhkan terapi pengobatan dalam jangka waktu yang lama untuk mencegah terjadinya komplikasi. Salah satu terapi yang digunakan untuk mengobati DMT2 adalah terapi inisiasi insulin. Terapi inisiasi insulin telah terbukti mampu meningkatkan kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DMT2 dan merupakan strategi pengobatan yang didukung oleh pedoman nasional dan internasional sebagai bagian dari manajemen penyakit kronis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. Metode penelitian ini adalah *literature review* untuk mengetahui profil penggunaan insulin yang digunakan sebagai terapi pengobatan DMT2 yang dilakukan dengan cara melakukan identifikasi, pengkajian, penafsiran serta evaluasi terhadap seluruh penelitian yang tersedia sesuai dengan karakter inklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dilakukan inisiasi insulin pada pasien DMT2 untuk membantu mengontrol kadar HbA1c dan GDP. Kesimpulan yaitu pemberian insulin menunjukkan perubahan yang signifikan pada penurunan kadar gula darah pasien. Inisiasi terapi insulin dilakukan dengan memperhatikan kondisi fisiologis dari pasien agar goal terapi yang dikehendaki dapat tercapai.

Kata kunci: Pasien Diabetes mellitus Tipe 2 (DMT2), inisiasi insulin, target terapi

ABSTRACT

Larasanti, Octavia Fenanda. 2021. *Literature Review: Initiation of Insulin Therapy in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus*. Final Project, Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Ayuk Lawuningtyas H., M.Farm., Apt (2) Ratna Kurnia Illahi, M.Pharm., Apt.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a persistent metabolic sickness that requires lengthy-term scientific remedy to prevent any complications. One of the cures used to deal with T2DM is insulin initiation remedy. Insulin initiation therapy has been confirmed to deal with long-time period glycemic manage in T2DM patients and it is supported by national and international guidelines as a part of persistent disease management. The aim of this study was to determine the profile of the usage of insulin used as a remedy for TD2M patients which includes, literature overview turned into to decide the profile of insulin used as a remedy for T2DM. This approach goals to identify, evaluation, interpret and examine all to be had studies according with the inclusion criteria. The end result confirmed that the initiation of insulin utilized in patient with type 2 Diabetes to assist manage degrees of HbA1c and FGP. The conclusion is insulin management confirmed a good change in decreasing the patient's blood sugar level. The initiation of suitable insulin remedy ought to be achieved with the aid of looking over the patient's physiological condition so that the preferred healing goal may be achieved.

Keywords: Patients Diabetes mellitus Type 2 (DMT2), insulin initiation, outcome

DAFTAR ISI

Judul i

Halaman Pengesahan ii

Abstrak v

Abstract vi

Daftar Isi vii

Daftar Tabel ix

Daftar Singkatan x

Daftar Lampiran xii

Daftar Pustaka xlvii

BAB 1 PENDAHULUAN 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 5

1.3 Tujuan Penelitian 5

1.3.1 Tujuan Umum 5

1.3.2 Tujuan Khusus 5

1.4 Manfaat Penelitian 5

1.4.1 Manfaat akademik 5

1.4.2 Manfaat Praktis 6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA 7

2.1 Diabetes Mellitus 7

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus 7





2.1.2	Epidemiologi Diabetes Mellitus.....	8
2.1.3	Etiologi Diabetes Mellitus.....	10
2.1.4	Patofisiologi Diabetes Mellitus.....	11
2.1.5	Diagnosis Diabetes Mellitus.....	11
2.1.6	Tatalaksana Diabetes Mellitus.....	12
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN.....		22
3.1	Desain Penelitian.....	22
3.2	Jenis atau Metode Penelitian.....	22
3.3.	Sumber Data.....	22
3.3.1	Populasi dan Sampel.....	22
3.3.2	Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi).....	23
3.4	Prosedur Pengumpulan Literatur.....	24
3.5	Jadwal Penelitian.....	25
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....		26
4.1	Sintesis Data.....	26
4.2	Hasil Sintesis Data.....	29
BAB 5 PEMBAHASAN.....		36
5.1	Pembahasan.....	36
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....		46
6.1	Kesimpulan.....	46
6.2	Saran.....	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes. 11

Tabel 2. Target Penatalaksanaan Diabetes Mellitus. 13

Tabel 3. Jadwal Kegiatan Penelitian. 25

Tabel 4. Hasil Sintesis Data. 29



DAFTAR SINGKATAN

- ADA : *American Diabetes Association*
- AMP : *Adenosin Mono Fosfat*
- BB : *Berat Badan*
- DM : *Diabetes Mellitus*
- DPP : *Diabetes Prevention Program*
- DPP IV : *Dipeptidyl Peptidase Inhibitor IV*
- FGD : *Focus Group Discussion*
- GD2JPP : *Gula Darah Post Pandrial*
- GDP : *Gula Darah Puasa*
- HbA1c : *Glycated Hemoglobin*
- HCP : *Healthcare Provider*
- HDL-C : *High Density Lipoprotein Cholesterol*
- IDF : *International Diabetes Federation*
- IDI : *In-Depth Interviews*
- JI : *Joanna Briggs Institute*
- LDL-C : *Low Density Lipoprotein Cholesterol*
- MENA : *Middle East and North Africa Region*
- PERKENI : *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*
- PPAR- γ : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*
- PROs : *Patients Reported Outcomes*



RS : Rumah Sakit
TB : Tinggi Badan
WHO : *World Health Organization*



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi..... 51

Lampiran 2. Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan.....54

Lampiran 3. JBI Critical Appraisal Checklist..... 55





BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolic yang bersifat kronis yang membutuhkan terapi pengobatan dalam jangka waktu yang lama untuk mencegah terjadinya komplikasi (ADA, 2014). DM merupakan suatu penyakit menahun yang timbul dikarenakan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah sebagai akibat dari kekurangan insulin ataupun sensitivitas insulin menurun.

Penderita DM ditemukan diseluruh dunia dengan jumlah yang berbeda-beda untuk setiap negara. Penyakit DM merupakan penyakit metabolic yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah di atas normal yang bersifat menahun karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dan dapat menyebabkan komplikasi akut dan kronik. Selain itu disebabkan karena kekurangan hormon insulin, baik secara relatif maupun absolut di dalam tubuh (Fatimah, 2016).

DM merupakan penyakit kronis yang membutuhkan intervensi obat-obatan seumur hidup terutama untuk mengelola penyakit dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Meskipun usaha untuk mengontrol hiperglikemia merupakan hal yang penting, tetapi tujuan utama manajemen pasien DM adalah mengurangi dan mencegah terjadinya komplikasi dan memperbaiki harapan hidup serta kualitas hidup pasien (ADA, 2014).

Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik). Jika nilai HbA1C $<7,5\%$ dilakukan penerapan pola hidup sehat bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral. Apa bila nilai HbA1C $>7,5\%$ maka dapat digunakan terapi kombinasi dan/atau insulin jika diperlukan. Pada pasien yang memiliki nilai HbA1C $>9\%$ makan direkomendasikan menggunakan terapi insulin dengan 2 kombilasi 2 obat anti hiperlikemi lain. Pada keadaan emergensi dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, atau adanya ketonuria, harus segera dirujuk ke pelayanan kesehatan sekunder atau tersier (PERKENI, 2019). Terapi DM yang paling sering digunakan adalah obat anti hiperglikemik oral. Di Indonesia menurut hasil *Diabetes Prevention Program* (DPP) berdasarkan tingkat keamanan obat, biaya obat, dan manfaat obat didapatkan jenis obat oral yang banyak digunakan adalah metformin untuk penderita DM tipe 2 yang baru didiagnosis dan mengalami obesitas (Sari, 2016).

Menurut (ADA, 2018) pertimbangan untuk memulai terapi insulin (dengan atau tanpa obat tambahan) pada pasien DM Tipe 2 baru terdiagnosis yang disertai gejala dan/atau memiliki kadar HbA1c $\geq 10\%$ dan/atau kadar gula darah ≥ 300 mg/dL atau pada pasien DM Tipe 2 jika target HbA1c tidak tercapai dalam 3 bulan penggunaan 3 obat OAD. Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa, sebelum makan). Insulin yang digunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal

(insulin kerja sedang atau panjang). Insulin basal biasanya disuntikkan pada malam hari, dikombinasikan dengan OAD lain seperti metformin.

Jika kadar glukosa darah tidak bisa mencapai target kendali ($HbA1c < 7\%$) dalam jangka waktu tiga bulan dengan 1 OAD lini pertama, maka sudah ada indikasi untuk memulai terapi kombinasi OAD dan insulin (PERKENI, 2015).

Pada keadaan tertentu, dimana pada awal dating kendali glikemik amat buruk ($HbA1c \geq 10,00\%$ atau glukosa darah sewaktu ≥ 300 mg/dL) dengan gejala metabolisme, maka terapi insulin dapat mulai diberikan bersamaan dengan intervensi pola hidup dan metformin. Selain itu insulin juga dapat langsung diberikan pada pasien DM yang memiliki gejala nyata (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan BB) (PERKENI, 2015).

Inisiasi insulin adalah suatu bentuk keputusan dan persetujuan untuk menggunakan insulin antara *Healthcare provider (HCP)* atau tenaga kesehatan dengan pasien dimana proses pengambilan keputusan tersebut sangat dipengaruhi oleh latar belakang sosiokultural dan sistem pelayanan Kesehatan (Tan *et al.*, 2011).

Terapi *early* insulin telah terbukti meningkatkan kontrol glikemik dan mempengaruhi hasil jangka panjang pada orang dengan DM2 dan merupakan strategi pengobatan yang didukung oleh pedoman internasional sebagai bagian dari manajemen penyakit kronis. Terapi *early* insulin direkomendasikan berdasarkan pada bukti yang menunjukkan manfaat multifaset, termasuk mengatasi efek glukotoksik hiperglikemia, sehingga memfasilitasi " *β -cell rest*"

dan mempertahankan massa dan fungsi sel, selain itu terapi ini juga meningkatkan sensitivitas insulin. Terlepas dari efeknya pada /kontrol glikemik, insulin memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan yang dapat membantu melindungi disfungsi endotel dan kerusakan yang mengakibatkan penyakit pembuluh darah. Dengan demikian, terapi *early* insulin mungkin tidak hanya membantu untuk menghindari efek hiperglikemik yang berkepanjangan, tetapi juga dapat secara positif mengubah mortalitas dan morbiditas penyakit (Owens, 2013).

Karena pengobatannya yang dilakukan seumur hidup/ dan memiliki efek samping yang tinggi perlu adanya penggalian informasi mengenai penggunaan obat yang tepat terhadap penanganan DM. Pada penelitian ini dilakukan metode *literature review* untuk mengetahui profil penggunaan insulin yang digunakan sebagai terapi pengobatan DM tipe 2. Metode *literature review* dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi, mengkaji, menafsirkan serta mengevaluasi semua penelitian yang tersedia sesuai dengan bidang topik fenomena yang menarik, dengan pertanyaan penelitian tertentu yang relevan (Siregar, 2019).

Penelitian ini dilakukan dengan dasar untuk mengetahui bagaimana dan kapan sebaiknya inisiasi insulin dilakukan dengan memperhatikan kondisi dari pasien diabetes mellitus tipe 2 yang memerlukan inisiasi terapi insulin untuk membantu mengontrol kadar glukosa darah pasien dan mengurangi terjadinya risiko efek samping yang tidak diinginkan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah profil penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui profil penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini diantaranya:

- a. Mengetahui tipe insulin yang digunakan pada pasien DM Tipe 2.
- b. Mengetahui data kadar HbA1c dan GDP yang digunakan dalam melakukan inisiasi terapi insulin.
- c. Mengetahui jenis insulin yang digunakan dalam melakukan inisiasi.
- d. Mengetahui target terapi yang diharapkan pada pasien DM Tipe 2 setelah memperoleh terapi insulin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Menambah pengetahuan dan wawasan untuk mahasiswa farmasi terkait profil penggunaan terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan dan digunakan sebagai pembelajaran bagi mahasiswa farmasi

dalam melakukan penelitian terkait dengan penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai bahan pertimbangan bagi rumah sakit untuk menentukan profil penggunaan terapi insulin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi, insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2019). DM adalah kondisi kronis yang terjadi bila ada peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas kelenjar tubuh, yang merupakan transportasi glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh dimana glukosa diubah menjadi energi.

DM adalah penyakit kronik yang terjadi ketika pankreas tidak cukup dalam memproduksi insulin atau ketika tubuh tidak efisien menggunakan insulin itu sendiri. Insulin merupakan hormon yang mengatur kadar gula dalam darah. Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari diabetes dan dalam waktu panjang dapat menyebabkan kerusakan yang

serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner), mata (dapat terjadi kebutaan), ginjal (dapat terjadi gagal ginjal), syaraf (dapat terjadi stroke) (ADA, 2014)

Klasifikasi DM menurut American Diabetes Association 2014 (ADA, 2014) :

a. Diabetes mellitus tipe I atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM).

DM tipe I merupakan diabetes yang sedikit populasinya (kurang dari 5-10%)

dari seluruh populasi pasien diabetes. DM tipe I disebabkan akibat

kekurangan insulin dalam darah yang terjadi karena kerusakan dari sel beta

pancreas. Gejala yang sangat terlihat adalah poliuria (sering buang air kecil

terutama malam hari), polidipsia (sering lapar) dan poliphagia (sering haus),

sebagian besar penderita DM tipe ini berat badannya normal atau kurus.

Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidup.

b. Diabetes mellitus tipe 2 atau Non-dependent Insulin Diabetes Mellitus.

DM tipe 2 ini terjadi hiperinsulinemia namun insulin tidak dapat membawa

glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin karena

turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh

jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa di hati akibatnya

glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia. (ADA,

2014)

2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus

Populasi penderita diabetes di Indonesia diperkirakan berkisar antara 1,5

sampai 2,5% kecuali di Manado 6%. Dengan jumlah penduduk sekitar 200 juta

jiwa, berarti lebih kurang 3-5 juta penduduk Indonesia menderita diabetes.

Tercatat pada tahun 1995, jumlah penderita diabetes di Indonesia mencapai 5 juta jiwa. Pada tahun 2005 diperkirakan akan mencapai 12 juta penderita.

Dalam Diabetes Care (Wild, 2004), yang melakukan analisa data WHO dan memprediksi Indonesia di tahun 2000 dikatakan sebagai nomor 4 terbanyak diabetisi (8,4 juta orang) pada tahun 2030 akan tetap nomor 4 di dunia tetapi dengan 21,3 juta diabetisi. Perkiraan jumlah ini akan menjadi kenyataan apabila tidak ada upaya dari kita semua untuk mencegah atau paling tidak mengeliminasi faktor-faktor penyebab ledakan jumlah tersebut (Depkes RI, 2005).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar, data penderita Diabetes Mellitus pada penduduk ≥ 15 tahun, kriteria Riset Kesehatan Dasar mengacu pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang mengadopsi *American Diabetes Association* (ADA). Menurut kriteria tersebut, diabetes mellitus ditegakkan apabila kadar glukosa darah ≥ 126 mg/dL, atau glukosa darah 2 jam pasca pembebanan ≥ 200 mg/dL, atau glukosa darah sewaktu dengan gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dan dalam jumlah banyak serta berat badan turun (Riskesdas, 2018). Berdasarkan hasil Riskesdas (2018), menunjukkan bahwa prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter umum pada umur ≥ 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes mellitus pada umur ≥ 15 tahun pada hasil Riskesdas 2013 yaitu sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes mellitus menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5%

pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa baru sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (Riskesdas, 2018)

Pada Riskesdas (2018), prevalensi diabetes mellitus pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,78% terhadap 1,21%, dan pada Riskesdas (2018), prevalensi pada perempuan terhadap laki-laki sebesar 1,7% terhadap 1,4%. Pada 5 tahun terakhir, prevalensi pada perempuan menunjukkan sedikit peningkatan. Sedangkan prevalensi pada laki-laki menunjukkan penurunan (Riskesdas, 2018).

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus

Etiologi DM Tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan. Obesitas atau kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi utama. Penelitian terhadap mencit dan tikus menunjukkan bahwa ada hubungan antara gen-gen yang bertanggung jawab terhadap obesitas dengan gen-gen yang merupakan faktor predisposisi untuk DM Tipe 2 (Direktorat Bina Farmasi, 2006)). Disamping resistensi insulin, pada penderita DM Tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara otoimun sebagaimana yang terjadi pada DM Tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM Tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Direktorat Bina Farmasi, 2006).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Pada patofisiologi DM tipe 2 terdapat keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel β -pankreas. Resistensi insulin adalah keadaan dimana insulin tidak dapat bekerja optimal pada sel-sel targetnya seperti sel otot, sel lemak dan sel hepar. Keadaan resisten terhadap efek insulin menyebabkan sel β -pankreas mensekresi insulin dalam kuantitas yang lebih besar untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah, sehingga terjadi hiperinsulinemia kompensator untuk mempertahankan keadaan euglikemia. Pada fase tertentu dari perjalanan penyakit DM tipe 2, kadar glukosa darah mulai meningkat walaupun dikompensasi dengan hiperinsulinemia. Disamping itu, juga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam darah. Keadaan glukotoksisitas dan lipotoksisitas akibat kekurangan insulin relative mengakibatkan sel β -pankreas mengalami disfungsi dan terjadilah gangguan metabolisme glukosa berupa gangguan glukosa puasa, gangguan toleransi glukosa dan akhirnya DM tipe 2 (Hawkins dan Rossetti, 2005).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis klinis DM pada umumnya akan dipikirkan jika ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa >126 mg/dL juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM (Direktorat Bina Farmasi, 2006)

Tabel 1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes (PERKENI, 2015)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa darah 2 Jam Post Pandrial (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	<5,7	<100	<140

2.1.6 Tatalaksana Diabetes Mellitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup suapenyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi (PERKENI, 2015) :

- 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.

Pada dasarnya ada dua jenis pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat (non farmakologi) berupa pengaturan diet dan olah raga. Apabila dengan terapi non farmakologi ini tujuan penatalaksanaan belum tercapat, dapat dikombinasikan dengan terapi dengan obat (farmakologi) berupa terapi insulin atau terapi antidiabetes oral ataupun kombinasi keduanya (Direktorat Bina Farmasi, 2006)

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan dari penatalaksanaan terapi DM

Tabel 2. Target Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (PERKENI, 2019)

Parameter	Kadar ideal yang diharapkan
Kadar glukosa darah puasa	<90-130 mg/dL
Kadar glukosa plasma puasa	<180 mg/dL
HbA1C	<7,0%
Tekanan darah	<130/80 mmHg
HDL-C	Laki-laki >40 mg/dL Wanita >50 mg/dL
LDL-C	<100 mg/dL
Trigliserida	<150 mg/dL

Tatalaksana Diabetes Mellitus dengan kondisi Dislipidemia (PERKENI, 2019)

Dislipidemia pada pasien DM lebih meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular. Pada pasien DM, target utamanya adalah penurunan kadar LDL.

- a. Pada penyandang DM, target utamanya adalah penurunan LDL.
- b. Target LDL <100 mg/dL pada penyandang diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular (kelompok risiko tinggi).

- c. Target LDL <70 mg/dL pada penyandang diabetes dengan risiko kardiovaskular multipel (kelompok risiko sangat tinggi).
- d. Target LDL <50 mg/dL pada penyandang diabetes dengan disertai penyakit kardiovaskular (kelompok risiko ekstrim).

Tatalaksana Diabetes Mellitus dengan kondisi Hipertensi (PERKENI, 2019)

Pemeriksaan tekanan darah harus dilakukan setiap kali kunjungan pasien ke poliklinik. Diagnosis ditegakkan bila dalam beberapa kali pemeriksaan dan pada hari berbeda terdapat peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg.

- a. Target pengobatan DM Tipe 2 dengan hipertensi tanpa disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahu ke depan <15% adalah tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg.
- b. Pada pasien dengan risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun ke depan >15% adalah tekanan darah sistolik <130 mmHg dan tekanan darah diastolik <80 mmHg.
- c. Pada Wanita hamil dengan diabetes dan sebelumnya menderita hipertensi dan sudah mendapat terapi antihipertensi tekanan darah adalah 120-60/80-105 mmHg untuk mengoptimalkan kesehatan ibu dan mengurangi risiko gangguan pertumbuhan janin.

1. Antidiabetes oral

Beberapa golongan antidiabetes oral yang tersedia di Indonesia saat ini diantaranya yaitu *insulin sensitizer* (biguanida, tiazolidindione), *insulin secretagogue* (sulfonilurea, glinid), *inhibitor alpha-glucosidase* (acarbose), penghambat dipeptidyl peptidase IV/ DPP IV (sitagliptin, linagliptin).

1) Biguanida

Metformin memiliki efek utama mengurangi produksi glukosa hati dan memperbaiki ambilan glukosa pada jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2 (PERKENI, 2019). Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2 dengan dosis harian 3x 500-3000 mg dimakan bersama/ sesudah makan (PERKENI, 2019). Metformin menurunkan kadar glukosa dengan cara menurunkan produksi glukosa di hepar dan menaikkan insulin di otot serta jaringan lemak. Hal ini juga mengurangi penyerapan glukosa usus dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan penyerapan glukosa perifer. Tidak seperti sulfonilurea lain, metformin jarang menyebabkan hipoglikemia. Pasien dengan metformin telah menunjukkan perbaikan yang signifikan pada hemoglobin A1c dan profil lipid mereka. Selain itu, metformin adalah satu-satunya obat diabetes oral yang memfasilitasi penurunan berat badan.

2) Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah golongan antidiabetes yang bekerja sebagai pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*). Obat golongan ini

mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin pada sel beta pankreas (PERKENI, 2019). Sulfonilurea generasi pertama diantaranya yaitu klorpropamid, tolbutamid, dan tolazamid. Sulfonilurea generasi kedua diantaranya yaitu glibenklamide, glipizide dan glimepiride. Dosis harian untuk glibenklamide adalah 1-2 x 2,5-20 mg, glipizide 1 x 5-20 mg, gliclazide 1-2 x 30-120 mg, gliquidone 1-3 x 15-120 mg, glimepiride 2-4 x 1-8 mg dan diminum sebelum makan (PERKENI, 2019).

3) Glinid

Glinid adalah obat antidiabetes yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea yaitu dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat, yaitu Repaglinid (turunan asam benzoat) dan Nateglinid (turunan fenilalanin). Golongan ini terdiri dari 2 macam obat, yaitu Repaglinid (turunan asam benzoat) dengan dosis harian 2-4 x 1-8 mg dan Nateglinid dengan dosis harian 3 x 180-360 mg (turunan fenilalanin) (PERKENI, 2019).

4) Inhibitor alpha-glucosidase

Obat antidiabetes ini bekerja dengan cara memperlambat absorbs glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose dengan dosis harian 3 x 100-300 mg yang diminum bersama suapan makan pertama (PERKENI, 2019).

5) Thiazolidinedione

Thiazolidindione berikatan dengan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ) yaitu suatu reseptor inti di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Contoh obat golongan ini adalah Pioglitazone dan Rosiglitazone. Contoh obat golongan ini adalah Pioglitazone dengan dosis harian 1 x 15-45 mg dan Rosiglitazone (PERKENI, 2019)

6) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi tinggi dan bentuk aktif. GLP-1 berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon yang bergantung pada kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dengan dosis harian 1 x 25-100 mg, Linagliptin 1 x 5 mg, Vildagliptin 1 x 50 – 100 mg, dan Saxagliptin 1 x 5 mg (PERKENI, 2019)

2. Insulin

Pada prinsipnya, sekresi insulin dikendalikan oleh tubuh untuk menstabilkan kadar gula darah. Jika kadar gula di dalam darah tinggi, maka sekresi insulin akan meningkat. Sebaliknya, jika kadar gula di dalam rendah, maka sekresi insulin juga akan menurun (Direktorat Bina Farmasi, 2006)

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah (Direktorat Bina Farmasi, 2006)

Ada berbagai kriteria kusus untuk menerapkan terapi insulin pada pasien diabetes mellitus yaitu (PERKENI, 2019) :

- a. HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$ dan sudah menggunakan 1 atau 2 obat antidiabetes
- b. HbA1c saat diperiksa $\geq 9\%$
- c. Penurunan berat badan yang cepat
- d. Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- e. Krisis hiperglikemiagal dengan kombinasi OHO dengan dosis maksimal
- f. Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stoke)
- g. Kehamilan dengan DM/ DM gestasional yang tidak dapat dikendalikan dengan perencanaan makan
- h. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- i. Kontra indikasi atau alergi dengan OHO
- j. Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Macam-macam sediaan insulin:

1. Insulin kerja singkat

Sediaan ini terdiri dari insulin tunggal biasa, mulai kerjanya baru sesudah setengah jam (injeksi subkutan), contoh: Actrapid, Velosulin, Humulin Regular

2. Insulin kerja sedang (medium-acting)

Sediaan insulin ini jangka waktu efeknya dapat divariasikan dengan mencampurkan beberapa bentuk insulin dengan lama kerja berlainan, contoh: Mixtard 30 HM (PERKENI, 2015)

3. Insulin kerja panjang (long-acting)

Sediaan insulin ini bekerja dengan cara mempersulit daya larutnya di cairan jaringan dan menghambat resorpsinya dari tempat injeksi ke dalam darah. Metode yang digunakan adalah mencampurkan insulin dengan protein atau seng atau mengubah bentuk fisiknya, contoh: Monotard Human (PERKENI, 2015).

Saat digunakan insulin juga dapat memberikan efek samping, efek samping utama adalah hipoglikemia selain itu juga terdapat efek samping berupa reaksi alergi terhadap penggunaan insulin. Dalam penggunaan insulin terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan yaitu (PERKENI, 2019):

- a. Sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diupayakan mampu menyerupai pola sekresi insulin yang fisiologis.
- b. Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan.
- c. Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi.
- d. Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa/sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang digunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang)
- e. Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2 - 4 unit setiap 3 - 4 hari bila sasaran terapi belum tercapai.
- f. Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan HbA1c belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (meal-related). Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat (rapid acting) yang disuntikan 5 - 10

menit sebelum makan atau insulin kerja pendek (short acting) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan.

g. Insulin basal juga dapat dikombinasikan dengan obat antihiperqlikemia oral untuk menurunkan glukosa darah prandial seperti golongan obat peningkat sekresi insulin kerja pendek (golongan glinid), atau penghambat penyerapan karbohidrat dari lumen usus (acarbose), atau metformin (golongan biguanid)

h. Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian.



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan termasuk penelitian *Literature Review/Review* Artikel yang dilakukan secara kualitatif.

3.2 Jenis atau Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *Literature Review* atau tinjauan pustaka dari literatur. Peneliti mengidentifikasi, menilai kemudian menginterpretasikan data untuk menjawab pertanyaan peneliti (*Research Question*).

3.3. Sumber Data

Data yang digunakan adalah data *sekunder*. Data sekunder merupakan data yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung. Data tersebut diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Data tersebut dapat dicari dalam bentuk *fulltext pdf* pada portal jurnal dan artikel yang mudah diakses seperti *google scholar, science direct*. Kata kunci yang digunakan untuk mencari sumber data, diantaranya pasien diabetes mellitus tipe 2, inisiasi, penggunaan, *early therapy, insulin, target terapi*.

3.3.1 Populasi dan Sampel

Populasi adalah subjek yang memenuhi kriteria yang ditetapkan oleh peneliti. Adapun populasi dari penelitian ini adalah jurnal nasional dan

internasional yang berkaitan dengan penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

Sampel yang digunakan yaitu jurnal dan artikel yang telah memenuhi kriteria dan skrining sesuai dengan tema dari penelitian yang berkaitan dengan penggunaan inisiasi terapi insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

3.3.2 Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi)

Ketentuan literatur yang digunakan terdiri dari jurnal nasional dan jurnal internasional dengan tahun publikasi maksimal 10 tahun terakhir.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Sumber data yang digunakan merupakan jurnal nasional dan jurnal internasional dengan tahun publikasi maksimal dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.
- b. Sumber data termasuk dalam *true* atau *quest experimental design*.
- c. Sumber data dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.
- d. Subjek penelitian ini adalah pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan terapi insulin.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Sumber data yang digunakan melebihi tahun publikasi maksimal 10 tahun terakhir.
- b. Data tidak dalam bentuk *fulltext*.

- c. Sumber data tidak boleh berasal dari *literature review* dari penelitian lain.
- d. Sumber data tidak dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

3.4 Prosedur Pengumpulan Literatur

Pengumpulan literatur dilakukan secara rinci dengan melakukan pencarian menggunakan kata kunci yang sesuai dengan variabel yang akan direview. Kata kunci yang digunakan yaitu: pasien diabetes mellitus tipe 2, inisiasi, penggunaan, early therapy, insulin, target terapi. Pengumpulan dengan menggunakan Boolean operator dengan menggunakan kata “and”, “or”. Jurnal dan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi diambil untuk dianalisis.

Proses seleksi artikel dilakukan dengan menggunakan kerangka PICO yaitu meliputi sebagai berikut.

Indikator	Penjelasan
<i>Population</i>	Pasien diabetes mellitus tipe 2
<i>Intervention</i>	Terapi insulin, terapi insulin kombinasi
<i>Comparison</i>	Jenis insulin yang digunakan
<i>Outcome</i>	Profil penggunaan terapi insulin pada pasien DM Tipe 2

Artikel yang memenuhi persyaratan diatas dikatakan layak untuk dilakukan seleksi selanjutnya dan dilakukan analisis secara mendalam.

3.5 Jadwal Penelitian

Penelitian dilakukan dalam periode akhir Juni-awal Juli 2021.

JADWAL KEGIATAN PENELITIAN

Literature Review:

Inisiasi Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan

Tabel 3. Jadwal Kegiatan Penelitian

Kegiatan	Juni-Juli 2021															
	Juni 2021			Juli 2021												
	25 – 30 Juni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Pengumpulan, pengolahan dan analisis data jurnal dan artikel terkait																
Melakukan penyusunan BAB 4,5,6																
Pengumpulan jurnal dan artikel tambahan																
Melakukan analisis data jurnal dan artikel terkait																
Melakukan penyusunan BAB 4,5,6																

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Sintesis Data

No.	Kata Kunci	Url (portal website)	Jurnal yang ditemukan
1.	Insulin initiation in type 2 diabetes	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=insulin+initiation+in+type+2+diabetes&btnG=&oq=insulin	Clinical Outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes : 6-month data from the INSTIGATE observational study in five EUROPEAN
2.	Insulin initiation in type 2 diabetes	https://www.sciencedirect.com/search?qs=insulin%20initiation%20in%20type%20%20diabetes	Time to and factors associated with insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus Patterns and Trends in Insulin Initiation and Intensification among patients with Type 2 Diabetes in the Middle East and North Africa Region Basal Insulin Initiation in Elderly Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan : A comparison with Younger Patients
3.	Efikasi inisiasi terapi insulin	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=efikasi+inisiasi+terapi+insulin&btnG=	Safety and Efficacy in Early Insulin Initiation as Comprehensive Therapy for Patients with Type 2 Diabetes in Primary Health Care Centers



	Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=pola+penggunaan+insulin+pada+dm+ tipe+2&btnG=&oq=pola	Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di poli penyakit dalam RSUD Negara Periode Juli-Agustus 2018
5.	Insulin for type 2 diabetes	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=Once-Weekly+Insulin+for+Type+2+Diabetes+without+Previous+Insulin+Treatment&btnG=	Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes Without Previous Insulin Treatment
6.	Insulin initiation, diabetes type 2	https://scholar.google.com/scholar?lookup=0&q=Delays+in+Insulin+Initiation+among+Patients+with+Type+2+Diabetes+Mellitus+in+Southeast+China+:+A+Retrospective,+Real-World+Study&hl=id&as_sdt=0,5&as_ylo=2011&as_yhi=2020	a. Delays in Insulin Initiation among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Southeast China : A Retrospective, Real-World Study
7.	Insulin treated patients with type 2 diabetes	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=Use+of+Twice-Daily+Exenatide+in+Basal+Insulin+E2%80%93Treated+Patients+With+Type+2+Diabetes&btnG=	a. Use of twice-daily Exenatide in Basal Insulin Treated Patients with Type 2 Diabetes

8.	Insulin initiation effects in type 2 diabetes	https://scholar.google.com/scholar?hl=id&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2011&as_yhi=2020&q=Effects+of+initiation+and+titration+of+a+single+pre-prandial+dose+of+insulin+glulisine+while+continuing+titrate+d+insulin+glargine+in+type+2+diabetes%3A+a+6-month+%E2%80%98proof-of-concept%E2%80%99+study&btnG=1	a. Effects of initiation and titration of a single pre prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes : a 6-month proof of concept study
----	---	---	--



4.2 Hasil Sintesis Data

Peneliti, Tahun, Negara	Judul Penelitian	Metode/Desain Penelitian	Subyek Penelitian	Hasil Penelitian	Score Critical Appraisal
Agung P., dkk. 2015. Indonesia	Safety and Efficacy in Early Insulin Initiation as Comprehensive Therapy for Patients with Type 2 Diabetes in Primary Health Care Centers	Studi <i>pre-post</i> yang dilakukan di 10 puskesmas di Surabaya antara Oktober 2011-Juni 2012. Penelitian ini termasuk ke dalam <i>quest experimental design</i>	Pasien DM Tipe 2 yang belum pernah mendapat terapi insulin sebanyak 99 pasien	Penelitian dilakukan pada 99 pasien dengan HbA1C $\geq 8\%$ yang belum pernah mendapat terapi insulin. Terapi insulin diberikan selama 12 minggu. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan pada pasien meliputi GDP, GD2PP, dan HbA1C sebelum dan sesudah terapi.. Usia pasien berada pada rentang 33-80 tahun. Pada studi ini, sebagian besar pasien DM Tipe 2 di puskesmas tidak terkontrol. Kadar HbA1C sebesar 11,6%, yang menunjukkan bahwa kadar masih jauh dari yang ditetapkan PERKENI, 2011 yaitu 7%. Penurunan HbA1c sebesar 2,65% dari 11,60% diawal penelitian menjadi 8,95% diakhir penelitian. Penurunan rata-rata gula darah puasa 56,93 mg/dL dan gula darah 2 jam setelah makan 92,28 mg/dL selama 12	8

				minggu (3 bulan) masa studi. Studi ini menunjukkan bahwa insulin dapat mengontrol kadar gula darah secara signifikan. Hal ini ditunjukkan dari penurunan HbA1c baik dari insulin basal, premixed, maupun insulin basal kombinasi dan tambahan terapi insulin-plus-basal-bolus.
Alba.,et al. 2014. Colombia	Time to and factors associated with insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus	Metode penelitian ini adalah cohort, retrospektif, studi berdasarkan populasi. Desain penelitian ini merupakan <i>true experimental design</i>	Subyek penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 yang memulai terapi OAD antara 1 Januari 2007-31 Desember 2008 dan follow-up selama 5 tahun dilakukan sebanyak 1042 pasien	Di antara 1042 pasien, 546 (52,4%) diantaranya berjenis kelamin perempuan. Selama 5 tahun follow-up (pengamatan pasien selama studi berlangsung), 272 pasien (26,1%) memulai terapi insulin, yang mana lebih dari setengahnya (55%) adalah perempuan. Waktu yang paling sering untuk memulai inisiasi insulin adalah 4 bulan pertama dan 3 bulan terakhir follow-up.
Buse., et al. 2011. USA	Use of twice-daily Exenatide in Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes	Metode penelitian ini adalah <i>parallel, randomized placebo controlled trial</i> yang dilakukan	Subyek penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 dan kadar HbA1c 7,1-10% yang	112 dari 138 resipien exenatide dan 101 dari 124 resipien plasebo menyelesaikan studi. Kadar HbA1c turun sebesar 1,74%

		selama 30 minggu (Oktober 2008 – Januari 2010) di 59 titik di 5 negara (Yunani, Meksiko, Israel, Inggris, dan Amerika). Desain penelitian ini termasuk dalam <i>true experimental design</i>	mendapat terapi insulin glargine tunggal atau kombinasi dengan metformin atau pioglitazone	dengan exenatide dan 1,04% dengan plasebo. Penurunan BB sebesar 1,8 kg dengan exenatide dan 1,0 kg dengan plasebo. Rata-rata kenaikan dosis insulin exenatide dan plasebo adalah 13 U/d dan 20 U/d.	12
Chen, et al., 2020, China	Delays in Insulin Initiation among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Southeast China: A Retrospective, Real-World Study	Studi Retrospektif Cohort, Real World dari data rekam medis elektronik dari Fuzhou, Cina Tenggara. Penelitian ini termasuk ke dalam <i>true experimental design</i>	Informasi rekam medis dari database electronic di Fuzhou, China Tenggara. Data ini meliputi rekam medis 23 juta pasien dari 37 rumah sakit dalam rentang waktu September 2001 - Januari 2018	Keterlambatan dalam intensifikasi pengobatan DM Tipe 2 dapat terjadi pada semua tingkatan, dimulai dari inisiasi terapi oral setelah gagal dalam modifikasi gaya hidup dengan diet yang tepat, penggunaan OAD dan insulin sebagai terapi kombinasi atau intensifikasi dari insulin. 940 pasien memiliki DM tipe 2 yang tidak terkontrol dari pengobatan dengan OAD. 615 pasien diberikan insulin dalam rentang 3 bulan, 64 pasien dalam rentang 3-6 bulan dan 261 pasien diberikan insulin >6 bulan. Pada studi ini, pasien yang diberikan terapi insulin >6 bulan	9

				memiliki kadar glikemik yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang diberikan terapi insulin lebih cepat. Analisis retrospektif cohort ini menunjukkan bahwa pasien DM Tipe 2 mengalami keterlambatan inisiasi terapi insulin. Keterlambatan ini dikaitkan dengan buruknya kontrol kadar gula darah	
Chien., et al. 2015. Taiwan	Basal Insulin Initiation in Elderly Patients with Type 2 Diabetes : A Comparison with Younger Patients	Metode penelitian ini menggunakan analisis data dari insulin yang terdaftar pada tahun 2010-2012 di RS Mackay Memorial, Taipei, Taiwan. Penelitian ini termasuk dalam <i>quest experimental design</i>	Subyek penelitian ini adalah 72 pasien DM Tipe 2 yang dibagi menjadi 2 group, yaitu group yang lebih tua (≥ 65 tahun, $n = 32$) dan group yang lebih muda (< 65 tahun, $n = 40$) sebagai perbandingan	Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien lansia yang menderita DM Tipe 2 dengan kadar gula darah tidak terkontrol meskipun sudah mendapat terapi OAD, setelah memperoleh inisiasi terapi basal insulin dengan insulin glargine selama 24 minggu membuktikan kontrol glikemik yang efektif yang mirip dengan pasien yang lebih muda	8
Gamayanti, V., dkk. 2018. Indonesia	Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di poli penyakit	Desain penelitian <i>cross sectional</i> . Penelitian ini termasuk dalam <i>quest experimental design</i> .	Pasien DM tipe 2 yang tidak hamil dan tidak menderita penyakit lain (TB, Asma, PPOK, HIV).	Insulin jenis rapid acting insulin adalah yang paling sering digunakan. Kombinasi terapi insulin yang paling sering digunakan yaitu long-acting	7

	dalam RSU Negara Periode Juli – Agustus 2018		Jumlah sampel yaitu sebesar 177 orang.	insulin dan rapid-acting insulin. Kombinasi insulin dan OHO terbanyak adalah premixed insulin dikombinasi dengan golongan penghambat glukoneogenesis. Profil terapi insulin pasien DM Tipe 2 di RS Negara bervariasi tergantung dari indikasi setiap pasien. Pada penelitian ini tidak dibandingkan keberhasilan terapinya. Penelitian ini dilakukan hanya untuk melihat pola penggunaan insulin yang sering atau banyak digunakan di RSUD Kab. Kudus
Jabbar et al., 2018. Dubai.	Patterns and Trends in Insulin Initiation and Intensification among patients with Type 2 Diabetes in the Middle East and North Africa Region	Metode penelitian ini adalah <i>prospective, observational, non-interventional, multi-center patients with type 2 diabetes</i> . Patients-reported outcomes (PROs) dinilai menggunakan kuisioner yang diisi oleh partisipan dan disesuaikan dengan bahasa	1192 pasien usia ≥ 18 tahun dari Algeria, Mesir, Arab Saudi dan UAE. Dokter mencatat data partisipan. Pasien terdaftar dari April 2014 dan data dikumpulkan sampai November 2016	Hasil penelitian menunjukkan bahwa presentase 67,6% pasien memiliki kadar HbA1c $\geq 9\%$ saat inisiasi insulin dilakukan, dengan rata-rata HbA1c 9,9% meskipun 68,3% sudah mendapat terapi OAD ≥ 2 . Hal ini mengindikasikan bahwa ada keterlambatan inisiasi insulin yang signifikan. Basal insulin diinisiasikan pada 50,6% pasien dan premixed insulin

		negara masing-masing. Metode penelitian ini termasuk dalam <i>true experimental design</i>		pada 46,3% pasien. Setelah 18 bulan, perubahan pada terapi insulin diamati pada 33,7% pasien, dan 39,6% pasien mencapai kadar HbA1c <7,5%.
Liebl., et al. 2011, Jerman	Clinical Outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five EUROPEAN countries	Metode INSTIGATE (Insulin Titration – Gaining an Understanding of the burden of type 2 diabetes in Europe) adalah prospektif, observasional, non-interventional untuk mengidentifikasi pasien DM Tipe 2 yang sudah melakukan inisiasi terapi insulin pada perawatan biasa. Desain penelitian ini adalah <i>true experimental design</i>	Subyek penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 yang dipilih di 5 negara (Jerman, Prancis, Yunani, Spanyol dan Inggris) yang baru memulai terapi insulin sebagai terapi DM mereka termasuk dalam kelompok INSTIGATE.	Dari awal studi- 6 bulan masa visit (kunjungan) pasien yang berpartisipasi berjumlah 1051 (91,2%). Pada saat inisiasi insulin, long/intermediate acting insulin yang paling umum digunakan di Prancis dan Spanyol. Di Yunani dan Inggris menggunakan formulasi premixed insulin. Di Jerman menggunakan short acting insulin diikuti regimen basal/bolus. Penurunan kadar HbA1C paling baik di Jerman (-2,3%) dimana merupakan satu-satunya Negara yang mencapai rata-rata <7% dalam 6 bulan. Pencapaian HbA1c di semua Negara selama 6 bulan dikaitkan dengan standar HbA1c yang sudah ditetapkan. Regimen insulin diberikan ketika pasien tidak mampu mengontrol kadar gula darah meskipun sudah

				mendapat terapi OAD di negara tersebut.	
Owens et al., 2011. Inggris	Effects of initiation and titration of a single pre prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes : a 6-month proof of concept study	Metode penelitian ini adalah <i>parallel-group, randomized, open-label, phase IV study</i> yang dilakukan di 12 titik di Inggris, 17 titik di Amerika dan 4 titik di Rusia. Desain penelitian ini adalah <i>true experimental design</i>	Subyek penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 dengan rentang usia 18-75 tahun (kadar HbA1c 7,5%-9,5%) yang mendapat terapi basal insulin jenis apapun dengan terapi metformin selama >3 bulan	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar HbA1c dan GDP menurun selama masa studi berlangsung. 3 bulan setelah randomisasi, lebih banyak pasien pada kelompok basal bolus yang mengalami penurunan HbA1c <7% dibanding kelompok basal tunggal (22,4 vs 8,8%).	11
Rosenstock., et al. 2020. USA	Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes Without Previous Insulin Treatment	Metode penelitian ini adalah <i>active-controlled, parallel group, double blind, phase 2 trial</i> yang dilakukan selama 26 minggu dengan 2 minggu trial dan 5 minggu follow up (pengamatan pasien saat studi berlangsung). Desain penelitian ini adalah <i>true experimental design</i> .	Subyek penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 yang belum pernah mendapat terapi insulin jangka panjang, kadar HbA1c yang tidak terkontrol (7,0-9,5%) dan mendapat terapi metformin.	Sebanyak 247 partisipan secara acak (1:1) mendapat terapi icodex atau glargine. Karakteristik baseline mirip diantara 2 kelompok: rata-rata baseline untuk kadar HbA1c 8,09% pada icodex dan 7,96% pada glargine. Estimasi perubahan rata-rata HbA1c dari baseline sebesar -1,33% pada kelompok icodex dan -1,15% pada kelompok glargine.(estimasi 6,69% dan 6,87%) pada minggu ke 26.	11

BAB 5 PEMBAHASAN

5.1 Pembahasan

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat cacat pada insulin sekresi, aksi insulin, atau keduanya.

Diabetes terbagi menjadi 2, yaitu Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Mellitus Tipe 2. Review ini akan terfokus pada Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM Tipe 2).

5.1.1 Persamaan dan Perbedaan Antar Jurnal

Berdasarkan jurnal yang diacu dalam penelitian ini, kesamaan dari jurnal yang digunakan yaitu sama-sama mengangkat topik tentang inisiasi insulin dan pola penggunaan insulin sebagai terapi diabetes. Jurnal-jurnal tersebut juga sama-sama melampirkan data baseline dari pasien yang menerima inisiasi insulin.

Baseline ini bertujuan untuk menggambarkan karakteristik dari pasien-pasien tersebut sebelum diberikan insulin sehingga bisa dibandingkan ketika pasien sudah menerima insulin. Kemudian perbedaan yang ditemukan dalam jurnal-jurnal ini adalah metode yang digunakan, jumlah pasien, karakteristik pasien yang dilibatkan dalam penelitian dan fokus dari tiap penelitian, teknik analisis data dan cara menampilkan hasil penelitian.

5.1.2 Pengaruh Terapi Insulin Terhadap Penurunan Kadar HbA1C dan Kadar GDP

Berdasarkan penelitian (Buse *et al.*, 2011) penelitian ini dilakukan untuk menentukan outcome (hasil) utama yaitu penurunan kadar HbA1c dan penurunan kadar GDP selama studi berlangsung. Dari 425 pasien, 261 pasien secara acak dibagi menjadi 2 grup yaitu pasien yang mendapat terapi exenatide dan plasebo.

Penurunan kadar HbA1c dari baseline saat 30 minggu dengan exenatide dua kali sehari plus insulin glargine jauh lebih baik dibanding plasebo plus insulin glargine. Pada studi ini, pasien yang menderita DM Tipe 2 rata-rata hampir 10 tahun yang dikontrol dengan terapi insulin glargine. Terapi dengan exenatide dua kali sehari plus insulin glargine dihubungkan dengan penurunan kadar HbA1c sebesar 1,74%. Kesimpulan dari studi ini yaitu contoh pasien dengan kadar HbA1c >7,0% meskipun sudah mendapat terapi insulin glargine, kemudian ditambah dengan exenatide dua kali sehari dan dilakukan titrasi insulin glargine secara konsisten menunjukkan peningkatan yang baik dibanding titrasi insulin glargine tunggal.

Dari penelitian yang dilakukan oleh (Owens *et al.*, 2011) pada pasien DM Tipe 2 dengan rentang usia 18-75 tahun yang telah mendapat terapi basal insulin dan metformin selama lebih dari 3 bulan dan kadar HbA1c 7,5% - 9,5%.

Pemilihan subjek dilakukan pada Juli 2006 dan dan follow up (pengamatan pasien selama studi berlangsung) sampai pasien terakhir pada Agustus 2008. Dari 249 pasien, 135 diantaranya terpilih dan cocok dengan kriteria inklusi. Kemudian 29 pasien keluar karena kadar HbA1c <7% dengan penggunaan insulin glargine

tunggal. 106 pasien dilakukan randomisasi, 57 pasien masuk ke dalam kelompok basal tunggal, 49 pasien masuk ke dalam kelompok basal plus bolus. Hasil menunjukkan bahwa setelah pemindahan (transfer) ke insulin glargine dan titrasi subsekuen dosis meningkatkan rata-rata penurunan HbA1c dari $8,5 \pm 0,6$ menjadi $7,9 \pm 0,6\%$ saat randomisasi dan kadar GDP dari $144,3 \pm 39,0\%$ menjadi $111,4 \pm 22,5$ mg/dL. Setelah 3 bulan terapi selama randomisasi, penurunan kadar HbA1c jauh lebih baik pada kelompok basal plus bolus dibanding kelompok basal tunggal ($-0,37$ vs $-0,11\%$) dan penurunan kadar GDP juga lebih signifikan pada kelompok basal plus bolus dibanding kelompok basal tunggal ($-15,0$ vs $-2,0$ mg/dL).

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien DM Tipe 2 dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol setelah melakukan terapi insulin dan OAD, penambahan injeksi dosis tunggal insulin glulisine saat jam makan secara signifikan meningkatkan kontrol gula darah tanpa efek samping yang diinginkan.

Dari hasil penelitian (Liebl *et al.*, 2011) melakukan penelitian terhadap kadar HbA1c pada pasien inisiasi insulin 6 bulan pada pasien di benua Eropa khususnya Jerman, Prancis, Yunani, Spanyol dan Inggris. Regimen inisiasi insulin yang diberikan pada baseline adalah long/intermediate insulin yang paling banyak di Prancis (84,2%) dan Spanyol (68,1%). Di Inggris dan Yunani menggunakan pre-mixed insulin (53,6% dan 30,1%) atau long/intermediate insulin (38,7% dan 48,4%). Di Jerman menggunakan regimen short acting insulin (50,2%) diikuti dengan regimen basal/bolus (23,6%). Kadar HbA1c baseline pasien $9,6 \pm 1,8\%$ dengan pemberian insulin yang berbeda jenis seperti long acting, basal, dan

premix insulin, dari ke 5 negara yang berpartisipasi dalam penelitian ini, yang memiliki penurunan HbA1c paling signifikan adalah Jerman. Regimen insulin digunakan ketika pasien dengan kontrol glukosa darah yang buruk meskipun sudah mendapat terapi OAD. Perbedaan antara negara dipengaruhi oleh BMI, lama menderita diabetes, regimen insulin, dosis insulin dan OAD untuk mencapai target penurunan HbA1c. Penggunaan insulin yang berbeda-beda ini juga dipengaruhi oleh guideline dari tiap negara sehingga mempengaruhi nilai HbA1c.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Agung P *et al.*, 2015), tentang efikasi dan keamanan dari insulin yang diberikan kepada pasien DM tipe 2 pertama kalinya. Studi ini dilakukan di 10 puskesmas di Surabaya antara Oktober 2011 – Juni 2012. Kemudian terapi insulin diberikan selama 12 minggu. Pada studi ini, terlihat bahwa pasien perempuan lebih banyak dibanding laki-laki (80% vs 20%). Insulin merupakan salah satu terapi yang efektif untuk mencapai target gula darah. Insulin yang diberikan dalam penelitian ini adalah basal insulin (insulin detemir) sebanyak 79 pasien yang dikombinasi dengan OAD oral yang digunakan oleh masing-masing pasien sebelumnya, 2 orang pasien menerima premixed insulin (Biphasic Insulin Aspart), 14 pasien menerima basal plus insulin (insulin detemir dan 1-2 x insulin aspart) dan 4 pasien menerima basal bolus insulin (insulin detemir dan 3 x insulin aspart). Insulin yang digunakan diantaranya insulin basal (insulin detemir), premixed (biphasic) insulin, basal plus (insulin detemir kombinasi dengan insulin aspart 1-2x) dan basal bolus (insulin detemir kombinasi dengan insulin aspart 3x). Berdasarkan hasil penelitian, terjadi penurunan yang efektif pada pemeriksaan laboratorium

diantaranya, GDP awal adal 209 mg/dL menjadi 152,07 mg/dL, GD2JPP turun dari 313,00 mg/dL menjadi 220,72 mg/dL dan HbA1c turun dari 11,60% menjadi 8,95%. Pada penelitian ini pasien diberikan edukasi mengenai insulin, cara pakai insulin dan efek samping serta diajarkan untuk memonitoring kadar gula darah secara mandiri di rumah sehingga membuat penggunaan insulin lebih efektif.

Dari hasil penelitian (Rosenstock *et al.*, 2020) tujuan utama dari penelitian ini adalah perubahan kadar HbA1c dari saat baseline menuju minggu ke 26 dari penelitian. Pasien DM Tipe 2 usia 18-75 tahun yang sebelumnya tidak pernah mendapat terapi insulin jangka panjang, yang mendapat terapi metformin dan kadar HbA1c nya berkisar antar 7,0% - 9,5%. Dosis awal icodec adalah 70 U sekali seminggu dan dosis awal glargine adalah 10 U sekali sehari. Injeksi sekali seminggu menggunakan pen injector sedangkan injeksi sehari sekali menggunakan vial dan jarum suntik. Selama 26 minggu studi, fase 2 trial menginvestigasi basal insulin analog sekali seminggu, penggunaan icodec menghasilkan kontrol gula darah yang mirip dengan glargine sekali sehari tanpa mempengaruhi kondisi hipoglikemia pada pasien DM Tipe 2 yang sudah mendapat terapi metformin. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terapi insulin icodec seminggu sekali memiliki efikasi dan keamanan penurunan kadar gula darah yang mirip dengan insulin glargine U100 pada pasien DM Tipe 2.

Berdasarkan pembahasan, dapat dilihat bahwa penggunaan inisiasi terapi insulin dilakukan pada pasien DM Tipe 2 dengan kadar HbA1c $\geq 7,0\%$. Jenis insulin yang digunakan juga bervariasi, misalnya basal insulin, premixed insulin rapid acting insulin, medium acting insulin dan long acting insulin. Jenis insulin

yang digunakan tergantung dari penelitian yang dilakukan. Berdasarkan penelitian juga diketahui bahwa setelah melakukan inisiasi insulin, kadar HbA1c dan GDP pada pasien mengalami penurunan yang cukup baik sehingga kadar HbA1c dan GDP pasien dapat dikontrol. Rata-rata studi untuk melakukan inisiasi terapi insulin dilakukan selama 3 bulan, 6 bulan tergantung dari kondisi dari pasien DM Tipe 2 dan batas waktu dari penelitian itu sendiri.

Berdasarkan penelitian oleh (Gamayanti, Ratnasari and Bhargah, 2018), dalam penelitiannya tentang pola penggunaan insulin pada pasien DM tipe 2 di poli penyakit dalam RSUD Negara Periode Juli-Agustus 2018. Penelitian ini menggunakan metode cross sectional design dengan total peserta 177 orang. Pola penggunaan insulin di tempat tersebut paling banyak adalah rapid acting insulin, kemudian diikuti dengan premixed insulin lalu long acting insulin. Kombinasi insulin yang paling banyak digunakan adalah long acting insulin dan rapid acting insulin sebanyak 30 pasien (33,7%). Penggunaan insulin ini juga dikombinasi dengan oral OAD dengan kombinasi yang paling banyak digunakan adalah premixed insulin+penghambat gluconeogenesis. Rata-rata kadar GDP setelah terapi insulin adalah 185,12 mg/dL, rata-rata kadar GD2JPP ≥ 126 mg/dL sebanyak 129 pasien (72,9%) sebanyak 133 pasien (75,1%) dan rata-rata tekanan darah 128,81/78,53 mmHg dan pasien yang memiliki tekanan darah sesuai target $< 140/90$ mmHg sebanyak 110 orang (62,1%).

Hasil penelitian dari (Jabbar *et al.*, 2019) tentang pola inisiasi insulin pada pasien DM di daerah MENA dengan metode observasional mendapatkan hasil bahwa insulin yang digunakan pada pasien DM paling banyak adalah basal insulin

dan premix dan biasanya mengalami penggantian insulin setelah 6 bulan dan 12 bulan. Nilai HbA1c pasien setelah menggunakan insulin mengalami penurunan yang cukup signifikan jika dibandingkan dengan baseline. Hasil kuisioner menunjukkan bahwa pasien puas dengan penggunaan insulin dalam pengobatannya. Kesimpulan penelitian ini menunjukkan inersia klinis di negara-negara wilayah MENA dalam manajemen diabetes dan pentingnya tidak hanya pada inisiasi awal insulin namun juga ketepatan intensifikasi. Kesimpulan ini didukung oleh tingginya kadar HbA1c saat inisiasi insulin dilakukan dan rendahnya jumlah pasien yang mencapai kadar HbA1c (<7,5%) meskipun sudah mendapat terapi insulin dan dilakukannya intensifikasi selama 18 bulan masa studi. Dari penjabaran di atas dapat dibandingkan bahwa tiap penelitian memiliki fokusnya masing-masing terhadap inisiasi insulin, jumlah pasien yang diteliti juga berbeda-beda dan hasil yang ditampilkan juga berbeda-beda.

5.1.3 Pengaruh Kombinasi Terapi Insulin dengan Antidiabetik Oral Terhadap Penurunan Kadar HbA1C dan Kadar GDP

Hasil dari penelitian (Alba-Machado, Machado-Duque and Moreno-Gutierrez, 2014) mengenai durasi waktu penggunaan OAD ke insulin dan faktor yang mempengaruhinya pada populasi penderita Diabetes di Columbia, pada pasien wanita lebih cenderung lebih cepat menggunakan insulin dari pada pasien pria, dan penggunaan insulin mulai dilakukan selama waktu follow up (pengamatan pasien selama studi berlangsung) dengan frekuensi periode inisiasi insulin paling sering dilakukan pada 4 bulan pertama dan 3 bulan terakhir follow up. Waktu rata-rata untuk memulai terapi insulin adalah $30,4 \pm 21,6$ bulan (31,6

untuk laki-laki dan 29,2 untuk perempuan; rentang waktu 1-60 bulan). Pasien yang menggunakan kombinasi metformin + glibenclamide memiliki risiko dilakukannya inisiasi insulin lebih cepat jika dibandingkan dengan penggunaan metformin tunggal pada awal terapi diabetes. Sulfonilurea telah dihubungkan dengan resiko inisiasi terapi insulin yang lebih tinggi. Sebagai tambahan, penggunaan sulfonilurea telah dihubungkan dengan naiknya kerusakan dan resisten sekunder yang meningkat setiap tahun setelah terapi. Resiko DM Tipe 2 lebih tinggi terjadi pada perempuan ≥ 55 tahun, pasien yang mendapat kombinasi terapi sulfonilurea + metformin. Hal ini dikarenakan perbedaan mekanisme dari kedua obat tersebut dimana metformin dapat menekan produksi glukosa oleh hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin sehingga diharapkan dapat lebih baik mengontrol glukosa darah (PERKENI, 2015).

Berdasarkan penelitian (Chien *et al.*, 2015), terkait inisiasi basal insulin pada pasien lansia dan pasien yang lebih muda. Karakteristik dari subjek penelitian ini yaitu pasien harus berusia ≥ 20 tahun yang menderita DM Tipe 2 dan mendapat terapi OAD ≥ 24 minggu dengan kadar HbA1c $>7\%$. Pasien melakukan tes kadar HbA1c pada saat baseline (sebelum memulai inisiasi insulin) dan pada saat 24 minggu. Dilakukan inisiasi terapi basal insulin sekali sehari dengan insulin glargine dan terapi dilakukan selama 24 minggu. Efektivitas terapi pada 2 kelompok dilihat dari kadar HbA1c setelah 24 minggu terapi. Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran kadar GDP, BB, kondisi hipoglikemik dan efek samping lain yang mungkin terjadi pada masa terapi basal insulin. Semua pasien pernah mendapat terapi OAD, diantaranya metformin, sulfonilurea,

thiazolidinediones (TZD). Jumlah OAD yang digunakan menurun secara signifikan pada kedua kelompok saat inisiasi *basal insulin*. Melakukan inisiasi basal insulin membuktikan bahwa terjadi penurunan signifikan pada kadar HbA1c dan GDP pada kedua kelompok dibanding baseline. Pada pasien lansia terjadi penurunan kadar HbA1c dan GDP $1,18 \pm 1,76\%$ dan $81,3 \pm 79,9$ mg/dL, sedangkan pada pasien yang lebih muda kadar HbA1c dan GDP sebesar $1,49 \pm 2,12\%$ dan $93,0 \pm 82,5$ mg/dL.

Hasil penelitian dari (Chen *et al.*, 2020) regimen OAD terakhir didefinisikan sebagai OAD yang digunakan untuk terapi tepat sebelum inisiasi terapi insulin. Pemilihan OAD metformin sebagai lini pertama terapi dianggap sebagai faktor protektif (faktor yang mengurangi dampak negatif pada pasien DM Tipe 2) dalam terapi insulin. Pada studi ini, keterlambatan inisiasi insulin didefinisikan sebagai kurangnya inisiasi insulin dalam kurun waktu 6 bulan setelah kegagalan terapi OAD. Periode antara tanggal indeks (kegagalan terapi OAD) dan inisiasi insulin dianggap sebagai waktu untuk memulai inisiasi insulin yang menggunakan metode retrospektif cohort dengan melibatkan 940 pasien yang memenuhi kriteria kemudian membandingkan outcome berupa HbA1c antara pasien yang mengalami penundaan pemberian insulin dan pasien yang menerima insulin di waktu yang seharusnya. Nilai HbA1c pada kelompok pasien yang menerima insulin tepat waktu lebih rendah dari pada kelompok yang mengalami penundaan terapi dengan insulin. Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa inisiasi insulin tepat waktu setelah kegagalan terapi OAD dihubungkan dengan kontrol kadar gula darah yang lebih baik.

Berdasarkan pandangan peneliti dari persamaan dan perbedaan dari beberapa jurnal tersebut adalah inisiasi insulin merupakan suatu proses yang cukup kompleks sehingga ada beberapa hal yang perlu diperhatikan. Hal-hal tersebut seperti kondisi fisiologis dari pasien, ketepatan waktu inisiasi insulin sehingga menimbulkan rasa ingin tau dari peneliti-peneliti lain yang akhirnya menghasilkan penelitian yang sama-sama membahas tentang inisiasi insulin tetapi dengan fokus yang berbeda-beda. Pola penggunaan insulin tiap pelayanan kesehatan juga berbeda-beda tergantung pada karakteristik pasien tiap tempat penelitian, sehingga patut untuk diteliti.

Tetapi ada juga faktor yang dapat membuat inisiasi insulin menjadi mudah seperti pengetahuan yang baik mengenai insulin pada pasien dan edukasi serta inisiatif pada tenaga kesehatan ketika pasien harus diberi insulin. Insulin yang diberikan pada saat inisiasi bisa berupa basal, premix, short dan long acting. Upaya untuk meningkatkan keberhasilan inisiasi insulin sangat diperlukan. Upaya tersebut bisa berupa edukasi yang baik dari tenaga kesehatan mengenai insulin dan penggunaannya sehingga dapat mengubah pandangan pasien dan masyarakat umum mengenai penggunaan insulin pada pasien DM.

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 sudah banyak memperoleh terapi insulin baik pemberian insulin tunggal ataupun dikombinasikan dengan obat antidiabetika oral. Pemberian insulin menunjukkan perubahan yang signifikan pada penurunan kadar gula darah pasien. Inisiasi terapi insulin dilakukan dengan memperhatikan kondisi fisiologis dari pasien DM Tipe 2 agar target terapi yang diinginkan dapat tercapai.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil dalam studi literatur ini, saran yang dapat diberikan diantaranya, agar tenaga kesehatan ataupun instansi terkait dapat memberikan regimen terapi insulin yang sesuai dengan kondisi pasien serta memberikan edukasi yang tepat terkait penggunaan dari insulin itu sendiri mengurangi terjadinya resiko efek samping dan membantu tercapainya target terapi.

DAFTAR PUSTAKA

Agung, P. *et al.* 2015. 'Safety and efficacy in early insulin initiation as comprehensive therapy for patients with type 2 diabetes in primary health care centers', *Acta medica Indonesiana*, 47(2), pp. 104–110.

Alba-Machado, J. E., Machado-Duque, M. E. and Moreno-Gutierrez, P. A. 2015. Time to and factors associated with insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107(3), pp. 332–337. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.018.

American Diabetes Association. 2014. 'Standards of medical care in diabetes-2014'. *Diabetes Care*. 37(SUPPL.1), pp. 14–80. doi: 10.2337/dc14-S014.

Buse, J. B. *et al.* 2011. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 154(2), pp. 103–112. doi: 10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00300.

Chen, P. *et al.* 2020. Delays in insulin initiation among patients with type 2 diabetes mellitus in southeast china: A retrospective, real-world study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, pp. 3059–3068. doi: 10.2147/DMSO.S256381.

Chien, M. N. *et al.* 2015. Basal Insulin Initiation in Elderly Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Comparison with Younger Patients. *International Journal of Gerontology*, 9(3), pp. 142–145. doi: 10.1016/j.ijge.2015.05.016.

Depkes RI. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*.

Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik, Jakarta.

Fatimah. 2016. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of ethanolic extract of Primula Denticulata Flowers. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(2), pp.

74–79. doi: 10.14499/indonesianjpharm27iss2pp74.

Gamayanti, V., Ratnasari, N. L. M. N. and Bhargah, A. 2018. Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di poli penyakit dalam RSU

Negara Periode Juli – Agustus 2018. *Intisari Sains Medis*, 9(3), pp. 68–73.

doi: 10.1556/ism.v9i3.306.

Jabbar, A. *et al.* 2019. Patterns and trends in insulin initiation and intensification among patients with Type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa region. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 149, pp. 18–26.

doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.017.

Liebl, A. *et al.* 2011. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in

five European countries. *Current Medical Research and Opinion*, 27(5), pp.

887–895. doi: 10.1185/03007995.2011.555755.

Owens, D. R. *et al.* 2011. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2

diabetes: A 6-month “proof-of-concept” study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(11), pp. 1020–1027. doi: 10.1111/j.1463-

1326.2011.01459.x.

Owens, R., 2013. Clinical Evidence for the Earlier Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics.*, 15(9): 776...

PERKENI. 2015. Konsensus Penggunaan Insulin', *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Perkeni. (Dm)*, pp. 1–9.

PERKENI. 2019. 'Pengelolaan dan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa', *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, 1, p. 132.

Riskesdas, T. B. 2018. 'Berdamai Dengan Diabetes'.

Rosenstock, J. *et al.* 2020. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *New England Journal of Medicine*, 383(22), pp. 2107–2116. doi: 10.1056/nejmoa2022474.

Sari. 2016. Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Inap di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. 3(1), pp. 1–14.


Tan, A. M. *et al.* 2011. Initiation of insulin for type 2 diabetes mellitus patients: What are the issues? a qualitative study. *Singapore Medical Journal*, 52(11), pp. 801–809.

Siregar. 2019. *Strategi Dan Teknik Penulisan Karya Tulis Ilmiah Dan Publikasi*. Publisher. Yogyakarta.

WHO, 2011. *Diabetes Mellitus*. (online).
(http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/, diakses 14 Juni 2017).



Lampiran 1. Lembar Konsultasi












KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
TUGAS AKHIR
Alamat: Gedung Kedokteran - 50145, Jalan Tereak 1, Indonesia
 Telp: (031) 843411-1174411, Fax: 2482164, 508117, 507022 - Fax: (031) 84411244555
 http://kedokteran.brawijaya.ac.id Email: rektor@ub.ac.id

Form TA 04

LEMBAR KONSULTASI TUGAS AKHIR

Nama : Octavia Fernanda Larasanti
 NIM : 14022001039
 Program Studi : PSMP / PSK / PSH / PS Sikeb / PSF *)
 Judul Tugas Akhir : ANALISA EFEKTIVITAS RIWAYAT PENYUNYAI TERAPI INSULIN TERHADAP
 PERUBAHAN TERANGIN INSULIN MENYEBABKAN METABOLISME PADA PASIEN DIABETES
 MELLITUS TIPE 2 BAWAH URUP DI RS KARSA SURABAYA KOTA BATU

Pembimbing I : Ajuz Lounginghuar H. M Farm. Apt
 Pembimbing II : Indira Kusuma Wahana, N Farm. Apt

Tgl	Pembimbing I / II	Topik Pembahasan	Saran Pembimbing	Tanda Tangan
24/02-2018	Pembimbing I	cara penulisan tugas akhir (margin, font, bob, bel, gambar)	Ilusi pengulangan di Buku Referensi Penulisan Tugas Akhir	
04/02-2018	Pembimbing I	Terkait Bab 1 latar belakang - Rumusan masalah & tujuan penelitian	Memastikan penelitian terdahulu sebagai latar belakang ditambahkan emulsi. Tujuan utamanya dipaparkan secara spesifik sesuai.	
21/02-2018	Pembimbing I	Terkait Bab 2 tinjauan pustaka - penulisan latar	terdapat pembahasan pada tinjauan pustaka yang dapat menunjukkan tingkat keahliannya penelitian yang dilakukan peneliti, keterkaitan di luar di latar belakang	
25/02-2018	Pembimbing I	Terkait Bab 3 tinjauan pustaka - Terkait Bab 3 kerangka konsep	tinjauan pustaka pada tinjauan pustaka ditinjau dari kerangka konseptual yang terdapat di kerangka konsep, dijabarkan & jelaskan juga	
28/02-2018	Pembimbing I	Terkait Bab 4 Metode Penelitian	Definisikan operasional definisi dengan kondisi pasien, kumpulan instrumen penelitian (daftar pengumpulan data)	
01/03-2018	Pembimbing II	Terkait Bab 1 latar belakang	Disarankan akan paragraf masuk ke apa dan apa yang dilakukan penelitian di RS Karso Karada Kota Batu	
05/03-2018	Pembimbing II	data penelitian yang akan diambil	Etika bulan atau 1 tahun sebelumnya karena pasien DM tipe 2 rawat inap tidak sebanyak pasien rawat jalan	
08/03-2018	Pembimbing II	instrumen peneliti	Ditanyakan apakah akan pasien telah 20 atau lebih yang diteliti terkontrol	
17/03-2018	Pembimbing I	Terkait instrumen penelitian	Disarankan harga rumah day pasien per hari	
16/03-2018	Pembimbing II	Instrumen penelitian	Lampirkan lembar pengumpul data untuk pasien DM tipe 2 rawat inap	

*) coret yang tidak perlu

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
TUGAS AKHIR

Jalan Sekeloa Timur - 65145, Sala Timur - Bojonegara
Telp. (031) 84113163, Fax. 215-214-2941/2942 / 22 - Fax. (031) 841134725
http://ub.ac.id/ugakpp/ E-mail: ugakpp@ub.ac.id

Form TA 04


LEMBAR KONSULTASI TUGAS AKHIR

Name : OCTAVIA FEMANDA LARASANTI
N I M : 14507021011033
Program Studi : PSPB / PSNK / PSIG / PS-Sakeb / PSF *1
Judul Tugas Akhir : SISTEMATIS LITERATURE REVIEW : PENGGUNAAN INDIKATOR TERAPI INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 PASUK JALAN DI INDONESIA

Pembimbing I : Ayu LADAHINOTYAS H. M. Fery, Apt
Pembimbing II : RATNA KURNIA W. Ari, M. Pharm, Apt

Tgl	Pembimbing I/II	Topik Pembahasan	Saran Pembimbing	Tanda Tangan
23/06-2021	Pembimbing I	- Menganalisis tema IIR yang akan diteliti	- Sebaiknya tan tema IIR digovir saja agar lebih mudah dalam mencari literature	
23/06-2021	Pembimbing I	- Tidak perlu membahas tentang epidemiologi	- Tema penelitian diganti menjadi penggunaan insulin terapi insulin di Indonesia	
23/06-2021	Pembimbing I	- IIR yang akan digunakan	- Dipastikan dari Jember/hari penelitian, dan topik yang luas	
23/06-2021	Pembimbing II	- Tujuan umum hasil perlu memuat pemetaan	- Tujuan umum nya untuk mengetahui profil penggunaan terapi insulin pada pasien DM Tipe 2	
23/06-2021	Pembimbing II	- Tujuan khusus dapat dibuat lebih spesifik	- Tujuan khususnya untuk mengetahui diabetes, kadar gula darah dan tingkat terapi yang telah dicapai	
23/06-2021	Pembimbing I	- Jurnal IIR yang dicari	- Bisa menggunakan jurnal IIR, terjemah ke jurnal ataupun artikel	
23/06-2021	Pembimbing II	- Cara luas yang akan digunakan dalam mencari jurnal/artikel	- Referen, PM Tipe 2 - Insulin, penggunaan, mang therapy - target terapi	
07/07-2021	Pembimbing I	- Referen tambahan 3 untuk appraisal checklist	- Gerakan JG APPRAISAL CHECKLIST - cari CAR yang umum digunakan	
07/07-2021	Pembimbing II	- Referen ganti jurnal & artikel yang digunakan	- sesuaikan dengan judul IIR	
07/07-2021	Pembimbing II	- Referen jurnal internasional	- Ubahlah cari jurnal dan artikel internasional	

*1 coret yang tidak perlu












KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
TUGAS AKHIR
 Jalan Sekeloa Timur, 1 - 81415, Surab. Timur - Indonesia
 Telp. (031) 8403318 - 1, Fax. 031-714 2601, 031-714 2602, 031-714 2603
 http://ub.ac.id/ugakfir/ E-mail: ugakfir@ub.ac.id

Form TA 04

LEMBAR KONSULTASI TUGAS AKHIR

Nama : OCTAVIA FEMALIPA LARASANTI
 NIM : 1507020111033
 Program Studi : PSPB / PSIK / PSIK / PS Sakreb / PSF *1
 Judul Tugas Akhir : SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : PENGGUNAAN INDIKATOR TERAPI INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA JALAN DI INDONESIA

Pembimbing I : Alyus LADUNIMOTIAS H. M. Fatah, Apt
 Pembimbing II : RATNA KURNIA RUMAH, M. Pharm, Apt

Tgl	Pembimbing I / II	Topik Pembahasan	Saran Pembimbing	Tanda Tangan
21/06-2021	Pembimbing I	Mengenal tanda SLR yang akan diteliti	- Sebaiknya tinjau SLR dengan cara agar lebih mudah dalam mencari literature	
22/06-2021	Pembimbing I	- Tidak perlu membuat kata kunci aperturur konsep	- Terjadi penelitian dapat menguji penggunaan insulin terapi insulin di Indonesia	
22/06-2021	Pembimbing I	- SLR yang akan digunakan	- Dipastikan dari sumber/hasil penelitian, cari topik yang luas	
22/06-2021	Pembimbing II	- Tujuan umum nya untuk mencari penelitian pembuktian	- Tujuan umum nya untuk mengetahui profil penggunaan terapi insulin pada rumah PM Tipe 2	
22/06-2021	Pembimbing II	- Tujuan khusus dapat dibuat lebih spesifik	- Tujuan khusus nya untuk mengetahui perilaku, kadar gula darah dan target terapi yang ingin dicapai	
21/06-2021	Pembimbing I	- Jumlah SLR yang diteliti	- Bisa menggunakan jumlah SLR, bertujuan 10 jurnal maupun artikel	
22/06-2021	Pembimbing II	- Kata kunci yang akan digunakan dalam mencari jurnal/artikel	- Kata, PM Tipe 2 - Insulin, penggunaan, mang therapy - target terapi	
10/07-2021	Pembimbing I	- Revisi tambahan @ untuk appraisal checklist - Revisi? langkah-langkah pertama	- Gerakan DB APPRAISAL CHECKLIST - cari CAR yang umum digunakan	
13/07-2021	Pembimbing II	- Revisi ganti jumlah Rerahan yang digunakan	- sesuaikan dengan judul SLR	
18/07-2021	Pembimbing II	- Revisi jurnal internasional	- Ubahlah cari jurnal dan artikel internasional	

*J. coret yang tidak perlu

Lampiran 2. Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Octavia Fenanda Larasanti

NIM : 145070501111033

Program Studi : Program Studi Sarjana Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 24 Juli 2021

Yang membuat pernyataan



Octavia Fenanda Larasanti

NIM. 145070501111033

Lampiran 3. JBI Critical Appraisal

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR
QUASI-EXPERIMENTAL STUDIES**

Reviewer: OCTAVIA FENANDA LARASATI Date: 16 - 07 - 2021

Author: Agara, P., et al. Year: 2015 Record Number: 1

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion):
Artikel masuk dalam tinjauan karena memiliki skor > 5

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbi@jbi.jku.ac.uk

Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer OCTAVIA EKHANITA LAHMATI Date 12-07-2021

Author Alpa, et al. Year 2019 Record Number 2

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel sangat bagus tentang kesehatan masyarakat dan skor 24

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to ajaym@jbi.ub.edu.au

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer OCIVIA PENANDA LAPAJANT Date 21-07-2021

Author Bore et al. Year 2011 Record Number 1

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and, if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion):

Artikel masuk ke dalam tittle karena mempunyai skor > 5

JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer OCTAVIA FERNANDA LARASINTI Date 16-07-2021

Author Chen, P., et al. Year 2020 Record Number 1

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. to both exposed and unexposed groups?				
4. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was follow up complete, and if not, were the reasons for loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
11. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel yang dalam tinjauan harus memperoleh skor ≥ 5

© JBI, 2020. All rights reserved. ISI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbi@metris@adelaide.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR QUASI-EXPERIMENTAL STUDIES

Reviewer OCTAVIA FEBRIANA LAKSMANING Date 21-07-2021

Author Chen et al Year 2015 Record Number 1

- | | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the participants included in any comparisons similar? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Was there a control group? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Were outcomes measured in a reliable way? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was appropriate statistical analysis used? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel menarik dalam topik karena menggunakan skor > 5

© JBI, 2010. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to bjb@hcs.usyd.edu.au.

Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer: OCTAVIA FEBANDA LAPASANT Date: 16-07-2020

Author: Bismayanti, V., dkk. Year: 2018 Record Number: 1

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel masuk dalam meta 1 karena memiliki skor > 5

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to j.bi.synthesis@ed.ac.uk.

Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies - 4

JBICRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer: OCTAVIA FENANDA LARANGAN Date: 06-07-2021

Author: Joskar, A., et al. Year: 2019 Record Number: 1

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. to both exposed and unexposed groups?				
4. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Artikel sangat baik dalam aspek metodologi penelitian skor > 5

© JBI 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to library@jbi.ac.uk.

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer: OCTAVIA FEBRIANA MARADANI Date: 17-07-2021
 Author: Lieli, et al. Year: 2011 Record Number: 1

- | | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. to both exposed and unexposed groups? | | | | |
| 4. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were confounding factors identified? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were strategies to deal with confounding factors stated? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 11. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 12. Was appropriate statistical analysis used? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Artikel masuk dalam jurnal karena mempunyai skor > 5

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbi@synthesis@oci.ualde.edu.au

Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer Octavia Feni Npa LRA 19171Date 21-07-2021Author Ojani et alYear 2017Record Number 1

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel group) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel tersebut tidak masuk karena merupakan buku© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbi@jbi.org.au

Critical Appraisal Checklist for Randomised Controlled Trials - 3

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer Octavia Penanga Larasahiti Date 31-07-2021

Author Rosenstock, et al. Year 2020 Record Number 1

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analysed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)

Artikel tersebut di dalam jurnal kesehatan dan gizi.