

Analisis Efektivitas Biaya Terapi Kombinasi Insulin dengan Obat Antidiabetes Oral pada Pasien Rawat Jalan Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen

Daffa Dhiya Ulhaq*, Yen Yen Ari Indrawijaya, Arief Suryadinata

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: daffadu27@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DM 2) adalah penyakit kronis menahun karena resistensi insulin atau akibat dari berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pengobatan DM 2 berupa terapi oral dan insulin. *Cost-Effectiveness Analysis* adalah metode analisis untuk mengambil keputusan alternatif terbaik dari terapi yang digunakan. Tujuan penelitian ini mengetahui efektivitas biaya terapi kombinasi insulin dengan antidiabetes oral (ADO) pada pasien rawat jalan di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen tahun 2021. Metode penelitian ini non-eksperimental deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Data yang diambil yaitu data rekam medis pasien rawat jalan DM 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen tahun 2021. Parameter yang digunakan yaitu kadar gula darah puasa (GDP) dan biaya medis langsung meliputi biaya pendaftaran, biaya jasa dokter, biaya obat, dan biaya laboratorium. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 49 pasien. Terdapat 5 macam kombinasi obat antidiabetes yang diberikan kepada pasien yaitu insulin + ADO (61,22%), insulin + 2 ADO (8,16%), 2 insulin + ADO (14,28%), 2 insulin + 2 ADO (4,08%), dan insulin + 3 ADO (4,08%). Efektivitas terapi dilihat dari jumlah GDP normal dibagi jumlah total pemeriksaan GDP dikali 100%. Efektivitas terapi tertinggi 100% dan terendah 0%. Biaya medis langsung tertinggi Rp. 1.066.520,- dengan terapi Apidra + Sansulin + Metformin + Pioglitazone. Terapi antidiabetes dengan biaya rendah dan paling efektif yaitu terapi dengan ACER terendah dan ICER negatif yaitu terapi Sansulin + Metformin dengan ACER sebesar Rp. 4.320,- dan ICER sebesar Rp. -13,381,-.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, terapi kombinasi, analisis efektivitas biaya, *average cost effectiveness ratio* (ACER)

Submitted: September 23rd 2022 | Accepted: December 16th 2022 | Published: December 31st 2022

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah suatu jenis masalah kesehatan yang sering terjadi hampir di setiap negara, dan Indonesia menjadi salah satunya. Menurut data dari organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) penderita diabetes melitus pada tahun 2021 menyentuh angka 537 juta jiwa yang terjadi pada rentang usia antara 20-79 tahun dengan angka prevalensi sebesar 10,5% dari jumlah penduduk di seluruh dunia [1]. Indonesia menempati 10 besar negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak yaitu pada posisi ke-7 dengan penderita sebanyak 10,7 juta orang [2].

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis menahun yang disebabkan ketidaknormalan pankreas dalam menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau insulin yang dihasilkan tidak bisa digunakan oleh tubuh secara maksimal. Penyakit diabetes melitus yang paling umum dijumpai yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin atau akibat dari berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas [3]. Menurut data dari *American Diabetes Association* (ADA) jumlah penderita diabetes paling banyak di seluruh dunia yaitu pada diabetes melitus tipe 2 dengan jumlah sebesar 90-95%, sementara pada DM tipe 1 sebanyak 5-10% [4].

Terapi penyakit diabetes melitus dapat dilakukan secara

nonfarmakologis dan farmakologis. Terapi farmakologis terdapat 2 jenis yaitu secara oral atau parenteral. Untuk terapi antidiabetes oral dapat dibagi menjadi 5 golongan berdasarkan cara kerjanya diantaranya: golongan peningkat sekresi insulin atau *Insulin Secretagogue* yaitu sulfonilurea dan glinid, golongan peningkat sensitivitas terhadap insulin yaitu metformin dan thiazolidindion (TZD), golongan penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan yaitu penghambat alfa glukosidase, golongan penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*) yaitu sitagliptin dan linagliptin, dan golongan penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*) yaitu canagliflozin dan empagliflozin. Sedangkan terapi parenteral berupa suntikan insulin [5].

Insulin dapat diberikan kepada pasien bila pasien gagal dengan pengobatan antidiabetes oral atau apabila pasien dengan kadar HbA1c $\geq 7,5\%$ serta kadar glukosa darah puasa (GDP) > 250 mg/dL [6]. Sementara penggunaan kombinasi insulin dengan obat antidiabetes oral digunakan apabila HbA1C $> 9,0\%$ [5]. Menurut hasil penelitian Arini & Dwipayana, penggunaan kombinasi antidiabetes oral dengan insulin memberikan efek terapi yang signifikan terhadap penurunan kadar HbA1c daripada hanya penggunaan terapi obat antidiabetes oral secara tunggal [7]. Awal pengobatan pada pasien DM tipe 2 biasanya hanya menggunakan satu jenis obat antidiabetes oral, namun agar lebih efektif untuk mengontrol kadar glukosa darah pasien

maka diperlukan terapi kombinasi obat antidiabetes oral dengan insulin untuk meningkatkan efektivitas dari terapi.

Menurut *Internasional Diabetes Federation* (IDF) total biaya yang dikeluarkan untuk mengobati DM diperkirakan pada tahun 2021 sebesar USD 966 miliar dan akan terus mengalami kenaikan setiap tahunnya. Biaya medis langsung yang paling banyak terlibat dalam penanganan diabetes diantaranya biaya obat, konsultasi medis, tes laboratorium, komplikasi terkait diabetes jangka panjang. Adanya variasi terapi antidiabetes akan menyebabkan adanya perbedaan harga dan efektivitas terapi [8].

Prevalensi penyakit diabetes di Provinsi Jawa Tengah berada pada urutan penyakit terbanyak kedua setelah penyakit hipertensi yaitu sebesar 13,4% atau sebanyak 652,822 orang. Menurut data dari Dinas Kesehatan menyatakan prevalensi diabetes melitus di Kota Sragen pada tahun 2019 sebesar 93,7% dimana jumlah ini masih bisa dibilang tinggi dibandingkan dengan data prevalensi terendah di Jawa Tengah sebesar 26,3% yaitu Kabupaten Pemalang [9]. RSUD dr. Soehadi Prijonegoro adalah salah satu rumah sakit umum kelas B di Kota Sragen. Rumah sakit ini menjadi fasilitas kesehatan rujukan tingkat lanjutan yang bekerja sama dengan BPJS. Pelayanan kesehatan tingkat rujukan adalah pelayanan kesehatan yang dituju pasien setelah mendapat rujukan dari pelayanan kesehatan tingkat pertama berupa puskesmas atau fasilitas kesehatan yang lain [10].

Terapi obat yang dilakukan seumur hidup pada pasien diabetes melitus akan membutuhkan biaya yang sangat besar. Karena pengobatan diabetes melitus mendapat bantuan dari BPJS, maka biasanya yang dikeluarkan pemerintah juga akan semakin besar. Selain itu adanya variasi dalam penggunaan terapi obat (terapi tunggal maupun kombinasi) akan menyebabkan terjadinya perbedaan dalam biaya dan hasil pada terapinya. Oleh karena itu analisis efektivitas biaya atau metode menilai dan mengetahui cara dengan biaya paling rendah serta efektif dalam memperoleh suatu target yang sama, dengan cara membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan hasil kegiatan yang dilakukan dapat digunakan untuk mengetahui efektivitas biaya dari penggunaan terapi obat pada pasien DM [11].

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu laptop sebagai pengolah data, lembar pengumpul data rekam medis pasien dan lembar pengumpul data biaya medis langsung yang terdiri atas biaya dokter, biaya obat antidiabetes, biaya tes laboratorium, biaya administrasi, dan biaya kesehatan lain yang diperoleh di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Kota Sragen. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data rekam medis pasien dan data biaya medis yang dikeluarkan oleh pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Kota Sragen.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode penelitian non-eksperimental deskriptif dimana peneliti tidak merubah atau menambahkan intervensi maupun perlakuan terhadap variabel. Peneliti menggambarkan fenomena kesehatan yang sedang terjadi di masyarakat. Pengambilan data dilakukan dengan cara retrospektif yaitu penelitian dengan cara pengumpulan data rekam medis dan pendekatan observasi [12]. Pengambilan

data dilakukan melalui data rekam medis dan biaya pengobatan pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen periode Januari-Desember 2021.

Populasi dalam penelitian ini yaitu semua data rekam medis pasien rawat jalan penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Kota Sragen pada Januari-Desember 2021 yaitu sebanyak 1153 pasien. Sampel dalam penelitian ini yaitu data rekam medis pasien rawat jalan penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada periode Januari-Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini diantaranya sebagai berikut:

Kriteria inklusi:

1. Data rekam medis pasien DM tipe 2 yang menjalani pelayanan rawat jalan pada Bulan Januari-Desember 2021 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Kota Sragen
2. Data rekam medis pasien DM tipe 2 yang menjalani pelayanan rawat jalan dengan usia ≥ 18 tahun di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Kota Sragen
3. Data rekam medis yang lengkap, yaitu terdapat nomor rekam medis, umur, jenis kelamin, diagnosa, tanggal pemeriksaan, nilai kadar glukosa darah, jenis pengobatan dan pemberiannya (nama, dosis dan bentuk sediaan obat, lama pemberian obat, frekuensi dan interval pemberian obat)
4. Data rekam medis pasien rawat jalan yang mendapatkan terapi kombinasi insulin dan obat antidiabetes oral
5. Data rekam medis pasien DM tipe 2 dengan kehamilan

Kriteria eksklusi:

1. Data rekam medis pasien rawat jalan yang tidak lengkap atau tidak terbaca
2. Data rekam medis dengan obat yang menyebabkan interaksi obat antidiabetes

Hasil dan Pembahasan

Sampel keseluruhan yang didapatkan sebanyak 66 pasien dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 49 pasien. Sampel yang sudah didapat selanjutnya dikelompokkan berdasarkan obat kombinasi yang dipakai. Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa beberapa karakteristik pasien berupa jenis kelamin, umur, jenis terapi diabetes melitus tipe 2, dan biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien. Data-data tersebut kemudian diolah dan digunakan untuk mengetahui terapi antidiabetes yang paling murah disertai dengan tingkat efektivitas terapi yang paling tinggi dengan menggunakan metode analisis efektivitas terapi (*cost-effectiveness analysis*).

Profil Penggunaan Terapi Kombinasi

A. Jenis Kelamin



Gambar 1. Kurva jenis kelamin pasien

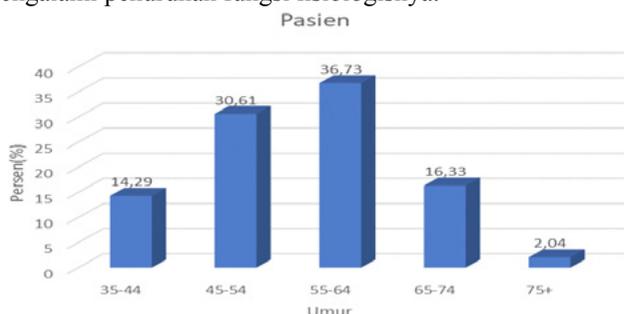
Pada **Gambar 1** dapat diketahui prevalensi jumlah pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen selama periode bulan Januari-Desember tahun 2021 paling banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 28 pasien dengan persentase 57% dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yang lebih sedikit yaitu sebanyak 21 pasien dengan persentase sebesar 43% pasien. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan fisik dan aktivitas sehari-hari antara laki-laki dan perempuan.

Hasil tersebut menunjukkan hasil yang sama dengan data dari Kemenkes [2] yang menunjukkan bahwa pada tahun 2013-2018 prevalensi pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin lebih tinggi terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki yaitu pada tahun 2018 persentase perempuan sebesar 1,78% sementara laki-laki sebesar 1,21%.

Hasil penelitian Imelda [13] menunjukkan bahwa pasien DM 2 di Puskesmas Harapan Raya pada tahun 2018 paling banyak diderita oleh pasien dengan jenis kelamin perempuan sebesar 61% dibandingkan dengan pasien laki-laki yang lebih sedikit yaitu sebesar 39%. Banyak terjadinya DM tipe 2 pada pasien dengan jenis kelamin perempuan karena fisik pada perempuan mempunyai resiko terjadinya kenaikan indeks massa tubuh yang lebih tinggi. Selain itu kolesterol yang dimiliki perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan kolesterol yang dimiliki laki-laki serta adanya perbedaan pada aktivitas fisik yang dilakukan sehari-hari dan gaya hidup setiap hari. Perempuan memiliki jumlah lemak yang lebih tinggi yaitu sebesar 20-25% berat badan dibandingkan dengan laki-laki yang memiliki lemak sebesar 15-20% dari berat badannya. Oleh karena itu faktor resiko terkena DM tipe 2 pada perempuan lebih tinggi 3-7 kali dibandingkan dengan laki-laki sebesar 2-3 kali. Madelina et al [14] menjelaskan bahwa pada perempuan peredaran lemak tubuh menjadi lebih mudah terakumulasi karena proses hormonal sindrom siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), dan pascamenopause. Adanya akumulasi lemak tubuh di perifer menyebabkan adanya respon metabolik yang menyebabkan gangguan dari kerja insulin. Sehingga akumulasi lemak tubuh mengakibatkan resistensi insulin.

B. Umur Pasien

Berdasarkan **Gambar 2** dapat diketahui bahwa prevalensi rentang umur pasien semakin bertambah seiring bertambahnya umur yaitu dari umur 35-44 tahun sebanyak 7 pasien (14,29%), umur 45-54 tahun sebanyak 15 pasien (30,61%), dan mengalami puncaknya pada umur 55-64 tahun yaitu sebanyak 18 pasien (36,73%), setelah itu mengalami penurunan pada umur 65-74 tahun sebanyak 8 pasien (16,33%) dan pada umur lebih dari 75 tahun sebanyak 1 pasien (2,04%). Hal ini disebabkan semakin bertambahnya umur pasien, beberapa fungsi organ tubuh juga mengalami penurunan fungsi fisiologisnya.



Gambar 2. Rentang umur pasien

Hasil tersebut sesuai dengan data prevalensi DM tipe 2 berdasarkan kelompok umur yang dikeluarkan oleh Kemenkes [2] yaitu prevalensi DM pada tahun 2018 di Indonesia semakin bertambahnya umur semakin tinggi juga kasus penderitanya dan mengalami puncaknya pada usia 55-64 tahun kemudian setelah rentang umur tersebut mengalami penurunan. Semakin bertambahnya umur terutama setelah berusia lebih dari 45 tahun akan lebih beresiko terkena DM tipe 2 daripada orang yang berusia di bawahnya, dikarenakan pada usia lebih dari 45 tahun akan lebih beresiko mengalami peningkatan intoleransi glukosa sehingga lebih beresiko terkena DM tipe 2 [15].

C. Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetes

Tabel 1. Gambaran penggunaan obat antidiabetes

Kombinasi Obat	Jumlah Pasien	Persen (%)
Insulin + ADO		
Apidra® + Acarbose	1	2,04
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	2	4,08
Apidra® + Glimepiride	1	2,04
Apidra® + Metformin	6	12,24
Apidra® + Pioglitazone	2	4,08
Humalog® + Glimepiride	1	2,04
Humalog® + Metformin	1	2,04
Humalog® + Pioglitazone	1	2,04
Lantus® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	2,04
Lantus® + Pioglitazone	3	6,12
Novomix® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	2,04
Novomix® + Pioglitazone	2	4,08
Novorapid® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	2,04
Novorapid® + Pioglitazone	3	6,12
Ryzodeg® + Metformin	1	2,04
Ryzodeg® + Pioglitazone	1	2,04
Sansulin® + Metformin	1	2,04
Sansulin® + Pioglitazone	1	2,04
Total	30	61,22
Insulin + 2 ADO		
Apidra® + Metformin + Pioglitazone	1	2,04
Humalog® + Fonylin MR® (Glikazid) + Metformin	1	2,04
Novomix® + Metformin + Pioglitazone	1	2,04
Sansulin® + Acarbose + Metformin	1	2,04
Total	4	8,16
2 Insulin + ADO		
Apidra® + Lantus® + Pioglitazone	1	2,04
Apidra® + Lantus® + Metformin	2	4,08
Apidra® + Sansulin® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	2,04
Apidra® + Sansulin® + Pioglitazone	1	2,04
Lantus® + Novorapid® + Metformin	1	2,04
Novorapid® + Sansulin® + Pioglitazone	1	2,04
Total	7	14,28
2 Insulin + 2 ADO		
Apidra® + Lantus® + Metformin + Pioglitazone	1	2,04
Apidra® + Sansulin® + Metformin + Pioglitazone	1	2,04
Total	2	4,08
1 Insulin + 3 ADO		

Lantus® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	1	2,04	
Ryzodeg® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	1	2,04	
Total	2	4,08	
Regimentasi Obat			
Kombinasi Obat	Jumlah Pemberian	Jumlah Pasien	Persen (%)
Novorapid® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	1	2,04
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	3	1	2,04
Novorapid® + Metformin	3		
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	1		
Sansulin® + Glimepiride + Pioglitazone	1		
Lantus® + Glimepirid + Pioglitazone + Acarbose	1	1	2,04
Sansulin® + Pioglitazone	1		
Lantus® + Pioglitazone	1		
Lantus® + Pioglitazone + Metformin	1		
Total	4		
Total Keseluruhan	49	100	

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat 5 macam kombinasi obat antidiabetes yang diberikan kepada pasien DM tipe 2 rawat jalan yang berobat pada Poli Penyakit Dalam di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen yang memenuhi kriteria inklusi yaitu diantaranya kombinasi insulin dengan obat antidiabetes oral (ADO) sebanyak 30 pasien (61,22%), insulin dengan 2 obat oral antidiabetes sebanyak 4 pasien (8,16%), 2 insulin dengan 1 obat oral antidiabetes sebanyak 7 pasien (14,28%), 2 insulin dengan 2 obat oral antidiabetes sebanyak 2 pasien (4,08%) dan insulin dengan 3 obat oral antidiabetes sebanyak 2 pasien (4,08%). Dari data di atas dapat diketahui bahwa kombinasi obat yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi insulin dengan obat oral antidiabetes dengan insulin berupa apidra® dan ADO berupa metformin yaitu sebanyak 6 pasien (13,33%).

Kombinasi 1 insulin + 1 ADO paling banyak digunakan sesuai dengan tatalaksana diabetes melitus dimana kombinasi 2 obat berupa metformin atau antidiabetes oral yang lain dapat dikombinasikan dengan insulin basal apabila HbA1C saat diperiksa >7.5%. Kemudian kombinasi 1 insulin + 2 ADO atau 2 insulin + 1 ADO dapat diberikan apabila saat diperiksa kadar HbA1C pasien >9% dan tanpa gejala klinis maka dapat diberikan 3 kombinasi obat berupa metformin + obat antidiabetes oral lain + insulin basal atau dapat diberikan obat antidiabetes oral + insulin basal + insulin lain. Kombinasi 2 insulin + 2 ADO atau 1 Insulin + 3 ADO dapat diberikan apabila kadar HbA1C pasien saat diperiksa >9% dan disertai gejala klinis [15].

Selain itu 4 pasien lainnya ada yang mengalami regimentasi obat selama berobat di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro. Terjadinya regimentasi obat pada pasien tersebut disebabkan oleh naiknya kadar GDP yang sangat tinggi sehingga perlu pergantian obat atau karena setelah pemakaian obat yang sama selama 3 bulan tidak menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah. Penggunaan kombinasi insulin dengan obat antidiabetes oral (ADO) paling banyak digunakan oleh pasien sesuai dengan tatalaksana pengobatan DM yaitu bila target HbA1C belum mencapai kadar normal atau <7 dalam 3 bulan setelah penggunaan kombinasi 3 obat antidiabetes oral maka dapat diganti dengan menggunakan kombinasi antidiabetes oral dengan insulin. Tujuan utama terapi yaitu menurunkan glukosa

basal (puasa dan sebelum makan). Insulin basal umumnya digunakan bersamaan dengan metformin atau antidiabetes oral lainnya. Apabila kadar HbA1C belum mencapai kadar normal maka dapat diganti atau ditambahkan dengan obat antidiabetes lain [15].

Efektivitas Terapi Antidiabetes

A. Perbandingan Efektivitas Terapi Antidiabetes

Efektivitas terapi dari obat antidiabetes dilihat dari outcome berapa kali jumlah kadar gula darah puasa pasien yang mendapatkan terapi kombinasi mencapai target normal kemudian dibagi dengan jumlah total pemeriksaan laboratorium kadar gula darah puasa pasien yang memakai terapi kombinasi obat antidiabetes tersebut dan dikalikan 100% [16], 2018). Target normal GDP pada penelitian ini menggunakan pedoman target normal GDP dari laboratorium yang digunakan di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen yaitu sebesar 75-115 mg/dL.

Tabel 2. Efektivitas terapi

Kombinasi Obat	Jumlah Pemeriksaan GDP	Jumlah GDP mencapai target normal	Rerata Persen Efektivitas (%)
Apidra® + Glimepiride	1	0	0
Ryzodeg® + Metformin	1	0	0
Apidra® + Sansulin® + Pioglitazone	1	0	0
Lantus® + Novorapid® + Metformin	1	1	100
Lantus® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	1	0	0
Novorapid® + Fonylin MR® (Glikazid)	1	0	0
Humalog® + Pioglitazone	2	1	50
Humalog® + Fonylin MR® (Glikazid) + Metformin	2	0	0
Sansulin® + Acarbose + Metformin	2	0	0
Apidra® + Lantus® + Pioglitazone	2	2	100
Apidra® + Lantus® + Metformin	2	0	0
Apidra® + Sansulin® + Fonylin MR® (Glikazid)	2	0	0
Novorapid® + Sansulin® + Pioglitazone	2	0	0
Apidra® + Lantus® + Metformin + Pioglitazone	2	0	0
Apidra® + Sansulin® + Metformin + Pioglitazone	2	0	0
Ryzodeg® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	2	1	50
Sansulin® + Pioglitazone	2	1	50
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	3	1	33,33
Apidra® + Acarbose	3	1	33,33
Apidra® + Pioglitazone	3	0	0
Humalog® + Glimepiride	3	0	0
Humalog® + Metformin	3	0	0
Lantus® + Fonylin MR® (Glikazid)	3	0	0
Novomix® + Fonylin MR® (Glikazid)	3	2	66,67
Ryzodeg® + Pioglitazone	3	0	0
Sansulin® + Metformin	3	3	100
Apidra® + Metformin + Pioglitazone	3	1	33,33
Novomix® + Metformin + Pioglitazone	3	0	0
Novomix® + Pioglitazone	4	0	0
Lantus® + Pioglitazone	6	3	50
Novorapid® + Pioglitazone	9	0	0
Apidra® + Metformin	11	2	18,18
Total	91	19	20,88

Berdasarkan **Tabel 2**, persentase efektivitas tiap terapi kombinasi antidiabetes menunjukkan hasil yang beragam, yaitu mulai dari 0%, 18,18%, 28,57%, 33,33%, 42,86%, 50%, 66,67%, dan 100%. Persentase efektivitas yang paling besar terjadi pada pasien yang memperoleh obat kombinasi sansulin® + metformin atau obat kombinasi Apidra® + lantus® + pioglitazone, atau obat kombinasi lantus® + novorapid® + metformin dengan efektivitas sebesar 100%. Sementara persentase efektivitas paling rendah sebesar 0%. Hasil yang beragam tersebut dikarenakan adanya perbedaan jumlah

pemeriksaan kadar GDP dan jumlah kadar GDP normal pada setiap pasien yang menggunakan obat tersebut, sehingga hasil yang diperoleh untuk tiap obat bisa berbeda.

Kombinasi sansulin® yang mengandung insulin glargine dengan metformin secara keseluruhan mempunyai efektivitas yang baik dalam mencapai kontrol glikemik dan juga dikaitkan dengan peningkatan parameter lipid yang lebih besar, penambahan berat badan yang lebih sedikit, dan tingkat hipoglikemia yang relevan secara klinis dan sedang hingga berat yang dikonfirmasi lebih rendah. Pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk (HbA1C > 8,0%) dengan metformin saja dengan tambahan insulin glargine dikaitkan dengan peningkatan kontrol glikemik. Pada pasien dengan DM tipe 2 lanjut yang tidak terkontrol pada monoterapi metformin, insulin glargine yang dikombinasikan telah terbukti mengarah pada peningkatan yang lebih besar secara signifikan dalam kontrol glikemik dibandingkan dengan penambahan kombinasi lainnya. Kombinasi insulin glargine + metformin dikaitkan dengan manfaat klinis lainnya, seperti penambahan berat badan yang lebih sedikit dan efek yang menguntungkan pada profil lipid. Secara khusus, penurunan yang signifikan dalam kolesterol total, asam lemak bebas, dan LDL [17].

Studi juga menunjukkan bahwa penambahan insulin analog kerja panjang untuk terapi oral metformin (insulin sensitizer) efektif untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan DM tipe 2. Studi perlakuan menunjukkan hasil penurunan masing-masing di kadar HbA1C dan tingkat hipoglikemia simptomatik juga lebih rendah dengan penambahan insulin glargine [18].

B. Biaya Medis Langsung

Tabel 3. Biaya Medis Langsung

Kombinasi Obat	Rerata Biaya Medis Langsung (Rupiah)				
	Biaya Obat	Biaya Lab	Biaya Administrasi	Biaya Dokter	Total
Insulin + ADO					
Apidra® + Acarbose	263.000	32.500	0	30.000	325.500
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	523.950	32.500	0	30.000	586.450
Apidra® + Glimepiride	637.840	32.500	0	30.000	700.340
Apidra® + Metformin	451.170	32.500	0	30.000	513.670
Apidra® + Pioglitazone	618.000	32.500	0	30.000	680.500
Humalog® + Glimepiride	810.412	32.500	0	30.000	872.912
Humalog® + Metformin	439.120	32.500	0	30.000	501.620
Humalog® + Pioglitazone	761.100	32.500	0	30.000	823.600
Lantus® + Fonylin MR® (Glikazid)	334.800	32.500	0	30.000	397.300
Lantus® + Pioglitazone	284.755	32.500	0	30.000	347.255
Novomix® + Fonylin MR® (Glikazid)	658.800	32.500	0	30.000	721.300
Novomix® + Pioglitazone	790.574	32.500	0	30.000	853.074
Novorapid® + Fonylin MR® (Glikazid)	323.220	32.500	0	30.000	385.720
Novorapid® + Pioglitazone	482.700	32.500	0	30.000	545.200
Ryzodeg® + Metformin	283.780	32.500	0	30.000	346.280
Ryzodeg® + Pioglitazone	470.700	32.500	0	30.000	533.200
Sansulin® + Metformin	212.800	32.500	0	30.000	275.300
Sansulin® + Pioglitazone	312.970	32.500	0	30.000	375.470
Insulin + 2 ADO					
Apidra® + Metformin + Pioglitazone	643.693	32.500	0	30.000	706.193
Humalog® + Fonylin MR® (Glikazid) + Metformin	866.620	32.500	0	30.000	929.120
Novomix® + Metformin + Pioglitazone	803.397	32.500	0	30.000	865.897
Sansulin® + Acarbose + Metformin	362.400	32.500	0	30.000	424.900
2 Insulin + ADO					
Apidra® + Lantus® + Pioglitazone	737.130	32.500	0	30.000	799.630

Apidra® + Lantus® + Metformin	818.920	32.500	0	30.000	881.420
Apidra® + Sansulin® + Fonylin MR® (Glikazid)	998.872	32.500	0	30.000	1.061.372
Apidra® + Sansulin® + Pioglitazone	943.220	32.500	0	30.000	1.005.720
Lantus® + Novorapid® + Metformin	529.000	32.500	0	30.000	591.500
Novorapid® + Sansulin® + Pioglitazone	708.240	32.500	0	30.000	770.740
2 Insulin + 2 ADO					
Apidra® + Lantus® + Metformin + Pioglitazone	995.560	32.500	0	30.000	1.058.060
Apidra® + Sansulin® + Metformin + Pioglitazone	1.004.020	32.500	0	30.000	1.066.520
1 Insulin + 3 ADO					
Lantus® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	255.860	32.500	0	30.000	318.360
Ryzodeg® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	234.340	32.500	0	30.000	296.840

Berdasarkan Tabel 3, biaya medis langsung tertinggi yaitu pada biaya pengobatan pasien dengan terapi kombinasi Apidra + Sansulin + Metformin + Pioglitazone yaitu sebesar Rp. 1.066.520,- dan biaya medis langsung terendah yaitu pada biaya pengobatan pasien dengan terapi kombinasi Sansulin + Metformin yaitu sebesar Rp. 275.300,-.

Besarnya biaya yang dikeluarkan pasien dalam Tabel 3 dipengaruhi oleh biaya obat karena biaya laboratorium, biaya dokter, dan biaya administrasi semua pasien sama, sementara biaya obat untuk setiap pasien berbeda tergantung jumlah dan jenis obat yang digunakan. Biaya laboratorium yang dikeluarkan oleh pasien memiliki biaya yang sama yaitu sebesar Rp. 32.500,-. Biaya dokter adalah biaya yang dikeluarkan pasien untuk jasa dokter yaitu sebesar Rp. 30.000,-. Dan biaya administrasi adalah biaya pendaftaran pasien saat berobat dengan biaya yang dikeluarkan pasien sebesar Rp. 0,- atau gratis. Sementara biaya obat adalah biaya yang dikeluarkan pasien untuk obat-obatan yang diperoleh pasien. Biaya obat yang dikeluarkan tiap pasien berbeda. Sehingga dapat diketahui bahwa besar kecilnya total biaya medis langsung yang dikeluarkan oleh pasien ditentukan oleh besarnya biaya obat. Semakin besar biaya obat maka semakin tinggi pula biaya total medis langsungnya.

Cost-Effectiveness Analysis

A. Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)

Tabel 4. Hasil perhitungan ACER

Kombinasi Obat	Rerata Biaya Medis Langsung (Rp)	Rerata Efektivitas (%)	Frekuensi Pemeriksaan	Nilai ACER (Rp)	Jumlah Pasien
Lantus® + Novorapid® + Metformin	591.500	100	1	5.915	1
Humalog® + Pioglitazone	823.600	50	2	16.472	1
Apidra® + Lantus® + Pioglitazone	799.630	100	2	7.996	1
Ryzodeg® + Glimepiride + Metformin + Pioglitazone	296.840	50	2	5.937	1
Apidra® + Acarbose	325.500	33,33	3	9.766	1
Novomix® + Fonylin MR® (Glikazid)	721.300	66,67	3	10.819	1
Sansulin® + Metformin	275.300	100	3	2.753	1
Sansulin® + Pioglitazone	375.470	50	2	7.509	1
Apidra® + Metformin + Pioglitazone	706.193	33,33	3	21.188	1
Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	586.450	33,33	3	17.595	2
Lantus® + Pioglitazone	347.255	50	6	6.945	3
Apidra® + Metformin	513.670	18,18	11	28.255	6

Nilai *average cost effectiveness ratio* (ACER) atau rerata efektivitas biaya dari suatu pilihan beberapa alternatif terapi yang memiliki tujuan sama adalah rasio dengan nilai terendah [19]. Berdasarkan hasil perhitungan ACER yang terdapat dalam **Tabel 4** diperoleh hasil bahwa terapi kombinasi yang memiliki nilai ACER paling rendah yaitu rasio rerata obat Sansulin® + Metformin yaitu sebesar Rp. 2.753,-. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kombinasi terapi insulin sansulin® dan obat antidiabetes oral metformin adalah terapi antidiabetes dengan biaya rendah dan paling efektif karena memiliki persen efektivitas yang tinggi dengan harga yang rendah dibandingkan dengan terapi antidiabetes lain yang digunakan oleh pasien rawat jalan DM tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen.

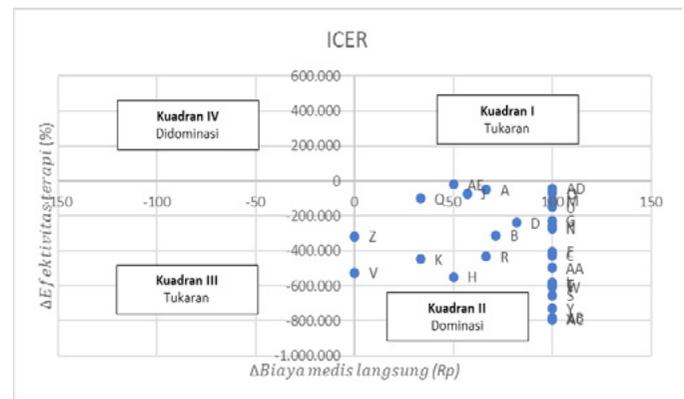
Hasil tersebut didukung oleh penelitian Putra *et al* [20] dimana hasil perhitungan ACER terapi antidiabetes pada pasien di RSUD Sanglah Denpasar yang paling *cost-effective* yaitu terapi kombinasi insulin glargin + metformin dengan nilai ACER sebesar Rp. 4.320,-. Semakin rendah nilai ACER yang diperoleh maka akan semakin tinggi nilai *cost-effectiveness* suatu kelompok.

Untuk membuktikan bahwa kombinasi insulin sansulin® dan obat antidiabetes oral adalah terapi yang paling *cost-effectiveness* maka dilakukan perhitungan ICER dengan cara perbandingan selisih biaya dibagi dengan selisih *outcome* (kadar GDP) antara terapi dengan alternatifnya.

B. Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)

Tabel 5. Hasil Perhitungan ICER

Kode	Kombinasi Obat	Δ Rerata Biaya Medis Langsung (Rp)	Δ Rerata Efektivitas (%)	Sansulin® + Metformin
				ICER
				$= \frac{\Delta \text{Biaya medis langsung (Rp)}}{\Delta \text{Efektivitas terapi (\%)}}$
A	Apidra® + Acarbose	-50.200	66,67	-752,962
B	Apidra® + Fonylin MR® (Glikazid)	-311.150	71,43	-4356,013
C	Apidra® + Glimepiride	-425.040	100	-4250,4
D	Apidra® + Metformin	-238.370	81,82	-2913,35
E	Apidra® + Pioglitazone	-405.200	100	-4052
F	Humalog® + Glimepiride	-597.612	100	-5976,12
G	Humalog® + Metformin	-226.320	100	-2263,2
H	Humalog® + Pioglitazone	-548.300	50	-10966
I	Lantus® + Fonylin MR® (Glikazid)	-122.000	100	-1220
J	Lantus® + Pioglitazone	-71.955	57,14	-1259,3
K	Novomix® + Fonylin MR® (Glikazid)	-446.000	33,33	-13381,3
L	Novomix® + Pioglitazone	-577.774	100	-5777,74
M	Novorapid® + Fonylin MR® (Glikazid)	-110.420	100	-1104,2
N	Novorapid® + Pioglitazone	-269.900	100	-2699
O	Ryzodeg® + Metformin	-70.980	100	-709,8
P	Ryzodeg® + Pioglitazone	-257.900	100	-2579
Q	Sansulin® + Pioglitazone	-100.170	33,33	-3005,4
R	Apidra® + Metformin + Pioglitazone	-430.893	66,67	-6463,1
S	Humalog® + Fonylin MR® (Glikazid) + Metformin	-653.820	100	-6538,2
T	Novomix® + Metformin + Pioglitazone	-590.597	100	-5905,97
U	Sansulin® + Acarbose + Metformin	-149.600	100	-1496
V	Apidra® + Lantus® + Pioglitazone	-524.330	0	∞
W	Apidra® + Lantus® + Metformin	-606.120	100	-6061,2
X	Apidra® + Sansulin® + Fonylin MR® (Glikazid)	-786.072	100	-7860,72
Y	Apidra® + Sansulin® + Pioglitazone	-730.420	100	-7304,2
Z	Lantus® + Novorapid® + Metformin	-316.200	0	∞
AA	Novorapid® + Sansulin® + Pioglitazone	-495.440	100	-4954,4
AB	Apidra® + Lantus® + Metformin + Pioglitazone	-782.760	100	-7827,6



Gambar 3. Diagram efektivitas-biaya ICER

Berdasarkan **Tabel 5** dapat diketahui bahwa perhitungan ICER terapi Sansulin® + Metformin terhadap terapi lainnya diperoleh hasil negatif sehingga dapat diketahui bahwa Sansulin® + Metformin adalah terapi yang paling *cost-effectiveness* dengan nilai ACER sebesar Rp. 2.753,- dan nilai ICER paling rendah sebesar Rp. -13.381,-. Hasil yang negatif menunjukkan bahwa salah satu terapi dominan lebih efektif dan lebih murah daripada opsi terapi lainnya [21]. Namun jika suatu terapi memiliki efektivitas yang tinggi tetapi dengan biaya yang dikeluarkan lebih besar daripada lainnya, maka perhitungan ICER digunakan untuk mengetahui jumlah tambahan biaya untuk 1 unit perbaikan [22]. Selain itu juga dapat dilihat dari diagram efektivitas-biaya ICER bahwa terapi Sansulin® + Metformin terhadap terapi lainnya jatuh pada kuadran II. Kuadran II menunjukkan bahwa obat tersebut lebih dominan dalam bidang efektivitas yang lebih tinggi dan biaya yang lebih rendah dibandingkan obat lainnya [21].

Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan di atas dapat disimpulkan dari penelitian ini adalah:

1. Profil penggunaan obat kombinasi insulin dengan antidiabetes oral (ADO) pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen terbagi dalam 5 jenis kombinasi diantaranya insulin + ADO sebanyak 30 pasien (61,22%), insulin + 2 ADO sebanyak 4 pasien (8,16%), 2 insulin + 1 ADO sebanyak 7 pasien (14,28%), 2 insulin + 2 ADO sebanyak 2 pasien (4,08%), dan insulin + 3 obat ADO sebanyak 2 pasien (4,08%). Dan kombinasi obat yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi insulin berupa apidra® dan ADO berupa metformin yaitu sebanyak 6 pasien (12,24%).
2. Persentase efektivitas terapi kombinasi insulin dan obat antidiabetes oral di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen diperoleh hasil yang sangat beragam. Persentase efektivitas terapi paling tinggi yaitu 100% dengan obat kombinasi berupa kombinasi sansulin + metformin, kombinasi Apidra + lantus + pioglitazone, dan kombinasi lantus + novorapid + metformin.
3. Kombinasi antidiabetes yang paling *cost-effectiveness* yaitu terapi yang memiliki nilai ACER paling rendah dan nilai ICER negatif, yaitu Sansulin + Metformin dengan nilai ACER sebesar Rp. 2.753,-.

Referensi

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed.. Brussels: In Atlas de la Diabetes de la FID; 2021
- [2] Kemenkes. Tetap Produktif, Cegah dan Atasi Diabetes Mellitus. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi; 2020
- [3] Depkes RI. Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik (p. 82). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008
- [4] ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2020; 43(January), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- [5] PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: Perkumpulan Endokronologi Indonesia; 2015
- [6] Udayani dkk, 2018
- [7] Arini NMA, Dwipayana IMP. Hubungan Kadar HbA1c terhadap Terapi Obat Anti Diabetes Oral dan Kombinasi Obat Anti Diabetes Oral-Insulin pada Penderita DM Tipe 2 di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2016. J Medika Udayana. 2020;9(9):94-9. <https://doi.org/10.24843/10.24843.MU.2020.V09.i9.P16>
- [8] Fitriyani, Andrajati R, Trisna Y. Analisis Efektivitas-Biaya Terapi Kombinasi Metformin-Insulin dan Metformin-Sulfonilurea pada Pasien Rawat Jalan dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy. 2021;10(1):10-21. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.1.10>
- [9] Prabowo Y. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2019. Semarang: Dinas Kesehatan Jawa Tengah; 2019
- [10] BPJS. Buku Panduan Praktis Pelayanan Kesehatan. Jakarta: BPJS Kesehatan; 2013
- [11] Sanchez LA. Pharmacoeconomic: Principal, Methods, and Application dalam Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (L. M. Posey. (ed.)). USA: McGraw-Hill Companies Inc; 2008
- [12] Masturoh I, Anggita N. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018
- [13] Imelda S. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2018. Scientia Journal. 2019;8(1):28–39. <https://doi.org/10.35141/scj.v8i1.406>
- [14] Madelina W, Untari EK, Nansy E. Efek Perseptif Penggunaan Kombinasi Antidiabetes Oral-Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Kota Pontianak dan Sekitarnya. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 2018;7(3):209-16. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.3.209>
- [15] PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. Jakarta: Perkumpulan Endokronologi Indonesia; 2019
- [16] Khoiriyah & Lestari, 2018
- [17] Hollander P, Sugimoto D, Vljajnic A, Kilo C. Combination Therapy With Insulin Glargine Plus Metformin But Not Insulin Glargine Plus Sulfonilurea Provides Similar Glycemic Control To Triple Oral Combination Therapy In Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Dual Oral Agent Therapy. Journal of Diabetes and Its Complications. 2015;29(8). <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.022>
- [18] Levi, 2007
- [19] Wells, B. G., Dipiro, J. T., CV, D., & TL, S. Pharmacotherapy Handbook. Ninth Edit, Vol. 7. New York: Mc Graw Hill Education Medical; 2009.
- [20] Putra IMAS, Udayani NNW, Meriyani H. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Insulin dan Insulin Kombinasi pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Rawat Jalan di RSUP Sanglah. Medicamento. 2017;3(2):97–103. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v3i2.907>
- [21] Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. In Pharmacoeconomics (Vol. 26, Issue 12). Wolters Kluwer. 2008. <https://doi.org/10.2165/0019053-200826120-00008>
- [22] Kalli D, Hati AK, Yuswantina R. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Antidiabetik Oral pada Pasien DM Tipe 2 Peserta Prolaris di Klinik Gracia Periode April-Oktober 2019. Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product. 2020;2(2):1-7