

ANALISIS EFEKTIFITAS BIAYA KOMBINASI ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN RAWAT JALAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Aji Tetuko^{1*}, Diesty Anita Nugraheni²

^{1*}Farmasi STIKES Akbidyo Yogyakarta, ²Farmasi Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Email: ajitetuko28@gmail.com

ABSTRAK

Pembuatan keputusan dalam kebijakan farmasi di rumah sakit didukung oleh ilmu farmakoekonomi, antara lain keputusan terapi pasien yang *cost effective*, kebijakan formularium, kebijakan obat, dan alokasi sumber daya farmasi. *American Diabetes Association* (ADA) menyebutkan jumlah pasien DM yang tidak mencapai target terapi dengan monoterapi antidiabetik oral jumlahnya cukup banyak. Penggunaan akarbose atau metformin pada pasien NIDDM (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) efektif digunakan sebagai kombinasi dengan sulfonilurea yang tidak terkontrol dengan monoterapi sulfonilurea. Penelitian bertujuan untuk menganalisis efektivitas-biaya penggunaan kombinasi metformin-gliklazid dibandingkan akarbose-gliklazid pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di rumah sakit. Penelitian menggunakan rancangan *cross sectional* dengan metode deskriptif non-eksperimental. Kriteria inklusi subyek penelitian adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di RS, yang telah menggunakan minimal tiga bulan terapi kombinasi metformin-gliklazid atau akarbose-gliklazid. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *accidental sampling* selama 1 bulan. Subyek penelitian yang menggunakan kombinasi metformin-gliklazid dan akarbose-gliklazid masing-masing berjumlah 50 dan 27 pasien. Evaluasi ekonomi dilakukan dengan metode *cost effectiveness analysis* (CEA) dengan menggunakan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan analisis sensitivitas. Efektivitas diukur menggunakan persentase kadar glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah *post prandial* (GDPP) yang mencapai target terapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok metformin-gliklazid dapat mencapai target terapi lebih besar dibandingkan akarbose-gliklazid. Menggunakan perspektif rumah sakit, jumlah biaya medik langsung pasien DM tipe 2 rawat jalan untuk kelompok metformin-gliklazid dan akarbose-gliklazid masing-masing sebesar Rp90.878,84 ± 65.246,5 dan Rp217.309,73 ± 87.198,66. Simpulan penelitian adalah pasien rawat jalan rumah sakit dengan diabetes melitus type 2 menunjukkan penggunaan kombinasi metformin-gliklazid lebih *cost-effective* dibandingkan akarbose-gliklazid.

Kata Kunci: *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), kombinasi antidiabetik, gliklazid, metformin, akarbose

ABSTRACT

Decision-making in pharmacy policy in hospitals was supported by pharmacoeconomic, including cost-effective patient therapy decisions, formulary policies, drug policies, and allocation of pharmaceutical resources. The American Diabetes Association (ADA) states that the number of DM patients who did not reach the therapeutic target with oral antidiabetic monotherapy were quite large. The use of acarbose or metformin in NIDDM (Non-Insulin-Indent Diabetes Mellitus)

patients were effective in combination with a sulfonylurea that is not controlled with sulfonylurea monotherapy. The aim of this study was to analyze the cost-effectiveness of using a combination of metformin-gliclazide compared to acarbose-gliclazide in outpatient type 2 diabetes mellitus patients at the hospital. The study used a cross sectional design with a non-experimental descriptive method. The inclusion criteria of the research subjects were type 2 DM outpatients at the hospital, who had used at least three months of combination therapy with metformin-gliclazide or acarbose-gliclazide. Sampling was done by accidental sampling technique for 1 month. The subjects of the study who used the combination of metformin-gliclazide and acarbose-gliclazide were 50 and 27 patients, respectively. Economic evaluation is carried out using the cost-effectiveness analysis (CEA) method using the Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER) and sensitivity analysis. Effectiveness was measured using the percentage of fasting blood glucose (GDP) and post prandial blood glucose (GDPP) that reached the therapeutic target. The results show that the metformin-gliclazide group could achieve a higher therapeutic target than the acarbose-gliclazide group. Using a hospital perspective, the direct medical costs of outpatient type 2 DM patients for the metformin-gliclazide and acarbose-gliclazide groups are Rp90,878.84 ± 65,246.5 and Rp217,309,73 ± 87,198,66, respectively. The conclusion of the study is outpatients with type 2 diabetes mellitus show that the combination of metformin-gliclazide is more cost-effective than acarbose-gliclazide.

Keywords: Cost Effectiveness Analysis (CEA), combination antidiabetic, gliclazide, metformin, acarbose, diabetes mellitus

LATAR BELAKANG

Memilih obat yang paling *cost-effective* sangat penting dalam pemberian obat kepada pasien. Ilmu farmakoekonomi memberikan data efektivitas biaya untuk mendukung kebijakan formularium rumah sakit. Kenyataannya, farmakoekonomi menjadi standar bagi komite farmasi dan terapi, farmakoekonomi menjadi standar untuk mengambil kebijakan penmabahan atau pengurangan obat dalam formularium rumah sakit. Aplikasi farmakoekonomi juga dapat digunakan untuk membuat keputusan mengenai terapi individu pasien (Bina Kefarmasian, 2013; DiPiro *et.al.*, 2014).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit *high cost* dan *high volume* yang membutuhkan biaya yang besar untuk dapat mengatasinya. Pengeluaran kesehatan untuk diabetes di dunia pada tahun 2015 mencapai \$673 milyar (IDF, 2016). Hasil Pasien dengan penyakit diabetes tak terkontrol, mempunyai risiko besar mengalami komplikasi vaskular, termasuk retinopati, gagal ginjal terminal, neuropati dan CHD (*Coronary Heart Disease*). Komplikasi tersebut tidak hanya menyebabkan ketidakmampuan tubuh tetapi juga membutuhkan biaya penanganan yang besar. Tahun 2002, biaya diabetes di Amerika sebesar \$132 milyar. Komponen biaya terbesarnya adalah biaya terapi dan penanganan komplikasi diabetes (American Association of Clinical Endocrinologists, 2005).

Prevalensi kejadian diabetes melitus menurut *Internasional Diabetes Federation* (IDF pada tahun 2015 sekitar 415 juta orang dewasa menderita penyakit diabetes melitus, dan 5 juta lainnya meninggal karena penyakit diabetes (Federation, I.D., 2006). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi diabetes mengalami peningkatan. Pada tahun 2007 angka kejadian diabetes melitus di Indonesia 1,1% dan pada tahun 2013 meningkat menjadi 2,1% (Kementrian kesehatan, 2013).

Diabetes secara signifikan dapat meningkatkan risiko seseorang mempunyai komplikasi mikrovaskular atau kardiovaskular. Risiko komplikasi ini dapat dikurangi secara signifikan dengan perawatan diabetes secara intensif dan komprehensif. Perhitungan dari efek tersebut dapat melibatkan CEA (*Cost Effectiveness Analysis*) karena insidensi komplikasi sangat tinggi. Ditemukan bahwa perhitungan efek kualitas hidup dapat mempengaruhi kesimpulan CEA terhadap kontrol glukosa intensif. Hal ini dapat membuktikan bahwa kasus perawatan diabetes sangat komprehensif (Huang *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Andayani (2006) menyatakan bahwa kombinasi sulfonilurea-biguanid mempunyai biaya antidiabetika rata-rata per bulan sebesar Rp165.300, sedangkan kombinasi sulfonilurea dan α -glukosidase inhibitor sebesar Rp176.000 (Andayani, 2006).

Penelitian bertujuan untuk menganalisis efektivitas biaya antidiabetic oral kombinasi metformin-gliklazid dibandingkan akarbose-gliklazid berdasarkan perspektif rumah sakit. Hal ini dimaksudkan agar hasil penelitian dapat menjadi pertimbangan dalam keputusan terapi diabetes mellitus di rumah sakit.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif non-eksperimental. Pengambilan data secara retrospektif yaitu dengan mengumpulkan data pasien yang telah mengisi kuesioner. Data diambil dari rekam medis pasien dengan diagnosis utama diabetes melitus tipe 2. Data retrospektif yang digunakan adalah data pada saat pengambilan sampel hingga tiga bulan terapi sebelumnya. Sumber data dalam penelitian ini adalah rekam medik, rincian biaya obat di bagian farmasi, rincian biaya pemeriksaan laboratorium di bagian laboratorium, biaya administrasi di bagian keuangan. Teknik

pengambilan sampel secara *accidental sampling*, Kriteria inklusi sampel adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan yang telah menggunakan minimal tiga bulan terapi kombinasi metformin-gliklazid atau akarbose-gliklazid. Responden akan dieksklusi dari subjek penelitian jika data biaya dan data rekam medik tidak lengkap.

Proses pengumpulan data dimulai ke bagian rekam medik dengan memilih pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Seleksi pasien ini dimaksudkan untuk memperkecil kriteria karakteristik subyek penelitian agar selektivitas tinggi dan data yang diperoleh lebih akurat serta kesalahan bisa sekecil mungkin. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data biaya dan data rekam medis. Data yang dikumpulkan dari rekam medis meliputi demografi pasien, data penggunaan obat pasien (nama obat, dosis, frekuensi, aturan penggunaan); dan data pemeriksaan laboratorium. Biaya yang diukur adalah biaya medik langsung meliputi biaya obat diabetes, biaya obat non diabetes, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya administrasi. Rincian biaya obat diperoleh di bagian farmasi, rincian biaya periksa laboratorium dilihat di bagian laboratorium, dan rincian biaya administrasi dilihat di bagian keuangan. Efektivitas diukur melalui persentase kadar glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah *post prandial* (GDPP) yang mencapai target terapi.

Biaya medik langsung yang dihitung adalah biaya obat diabetes, biaya obat non diabetes, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya administrasi. Masing-masing biaya tersebut digambarkan komponen-komponennya kemudian dianalisis menggunakan analisis *means* untuk mengetahui besar biaya rata-rata per bulan. Analisis efektivitas-biaya dilakukan berdasarkan sudut pandang rumah sakit dengan membandingkan besar biaya medik langsung rata-rata per bulan terhadap efektivitas pada masing-masing kelompok terapi. Perhitungan menggunakan *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) dengan membandingkan biaya medik langsung rata-rata dengan efektivitas terapi.

$$ACER = \frac{\text{Biaya medik langsung rata-rata per bulan (mata uang)}}{\text{Efektivitas terapi (tidak dalam mata uang)}}$$

Selanjutnya dilakukan analisis sensitivitas dengan membandingkan beberapa kemungkinan perubahan biaya terhadap efektivitas pada masing-masing kelompok terapi menggunakan perhitungan ACER.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 77 pasien DM tipe 2 rawat jalan di rumah sakit yang menggunakan antidiabetika oral berupa kombinasi gliklazid dengan metformin atau kombinasi gliklazid dengan akarbose terlibat dalam penelitian. Subyek penelitian yang menggunakan kombinasi metformin-gliklazid dan akarbose-gliklazid minimal 3 bulan masing-masing yaitu 50 dan 27 pasien.

Sebelum dilakukan analisis efektivitas biaya, kedua kelompok terapi perlu dilakukan analisis *matching baseline* pada karakteristik demografi pasien agar tidak menimbulkan hubungan rancu antara penggunaan obat dan efektivitas terapinya obat. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan penggunaan kombinasi antidiabetika oral (metformin-gliklazid atau akarbose-gliklazid) tidak ada hubungan atau asosiasi dengan jenis kelamin, usia, komplikasi, pendidikan, dan pekerjaan. Menggunakan uji *Independent sample t-test* tidak ada perbedaan bermakna rata-rata kadar GDPP *baseline* antara metformin-gliklazid dan gliklazid akarbose ($p > 0,05$). Pada kategori durasi DM dan kadar GDP *baseline*, nilai $p < 0,05$. Pada variabel durasi DM, nilai p adalah 0,003

yang bermakna ada hubungan antara penggunaan kombinasi antidiabetika oral (metformin-gliklazid atau akarbose-gliklazid) dengan durasi DM. Sedangkan pada variabel kadar GDP, nilai p adalah 0,018 yang bermakna ada perbedaan bermakna rata-rata kadar GDP *baseline* antara metformin-gliklazid dan akarbose-gliklazid.

Durasi penyakit menunjukkan rentang waktu pasien menderita DM tipe 2 sejak ditegakkan diagnosis penyakit oleh dokter. Durasi DM berkaitan dengan terjadinya risiko komplikasi. Menurut departemen kesehatan durasi dan tingkat keparahan diabetes merupakan faktor utama pencetus komplikasi diabetes (Departemen kesehatan RI, 2009). Perbedaan durasi DM yang bermakna pada kedua kelompok terapi dapat menyebabkan bias karena kondisi *baseline* pasien yang berbeda, sehingga efektivitas kedua kelompok terapi juga dapat dipengaruhi oleh lamanya penderita mengalami DM (durasi DM). Analisis dilanjutkan dengan analisis multivariat *logistic regression* untuk mengetahui seberapa besar hubungan durasi DM pada efektivitas terapi (kadar GPP dan GDPP yang mencapai target terapi).

Berdasarkan analisis *logistic regression*, didapatkan bahwa variabel yang berpengaruh terhadap kontrol GDP yaitu variabel durasi DM dengan nilai signifikansi sebesar 0,01. Model persamaan *logistic regression* kontrol kadar GDP yang diperoleh yaitu:

$$\text{Ln} \{ p / (1-p) \} = 0,357 - 1,355 (\text{durasi DM})$$

Keterangan: p = probabilitas pasien yang mencapai target terapi GDP

Berdasarkan persamaan dapat dilihat bahwa probabilitas kadar GDP yang mencapai target secara negatif dipengaruhi oleh durasi DM. Interpretasi dapat dilakukan dengan pendekatan probabilitas yaitu semakin lama durasi DM, maka probabilitas kadar GDP yang mencapai target akan semakin menurun. Aplikasi dari persamaan *logistic regression* yang diperoleh untuk memprediksi probabilitas pasien dalam mencapai target terapi GDP yaitu pasien dengan durasi DM >5 tahun mempunyai probabilitas untuk mencapai target GDP sebesar 0,27 atau 27%. Sedangkan pasien dengan durasi DM ≤5 tahun mempunyai probabilitas untuk mencapai target GDP sebesar 0,58 atau 58%. Hal ini berarti metformin-gliklazid mempunyai probabilitas pencapaian kadar GDP lebih besar daripada akarbose-gliklazid karena pengaruh durasi DM tersebut.

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat *logistic regression* pada variabel dependen kontrol kadar GDPP. Berdasarkan analisis *logistic regression*, didapatkan bahwa variabel yang berpengaruh terhadap kontrol GDPP yaitu variabel durasi DM dengan nilai signifikansi sebesar 0,032. Persamaan *logistic regression* kontrol kadar GDPP yang diperoleh yaitu:

$$\text{Ln} \{ p / (1-p) \} = -0,039 - 1,165 (\text{durasi DM})$$

Keterangan: p = probabilitas pasien yang mencapai target terapi GDPP

Berdasarkan persamaan dapat dilihat bahwa probabilitas kadar GDPP yang mencapai target secara negatif dipengaruhi oleh durasi DM. Interpretasi dapat dilakukan dengan pendekatan probabilitas yaitu semakin lama durasi DM, maka probabilitas kadar GDPP yang mencapai target akan semakin menurun. Aplikasi dari persamaan *logistic regression* yang diperoleh untuk memprediksi probabilitas pasien dalam mencapai target terapi GDPP yaitu pasien dengan durasi DM >5 tahun mempunyai probabilitas untuk mencapai target GDPP sebesar 0,23 atau 23%. Sedangkan pasien dengan durasi DM ≤5 tahun mempunyai probabilitas untuk mencapai target GDP sebesar 0,49 atau 49%. Hal ini berarti metformin-gliklazid mempunyai probabilitas pencapaian kadar GDP maupun GDPP lebih besar daripada akarbose-gliklazid karena pengaruh durasi DM tersebut.

Pada penelitian ini sebagian besar pasien yang mengalami komplikasi makrovaskuler (hipertensi, penyakit jantung, dan dislipidemia) berada pada kelompok durasi DM ≤ 5 tahun. Pasien dengan durasi DM singkat namun gula darah tidak terkontrol akan lebih berbahaya daripada pasien dengan durasi lama namun memiliki kontrol glikemia yang baik (Departemen kesehatan RI, 2009).

Efektivitas Terapi

Target gula darah yang belum tercapai dengan penggunaan satu antidiabetika oral dapat dikombinasi dengan antidiabetika oral yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda (Perkeni, 2015). Efektivitas terapi kombinasi gliklazid dan metformin, serta kombinasi gliklazid dan akarbose memiliki perbedaan karena ketiga antidiabetika oral tersebut memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Sulfonilurea menstimulasi sel beta pankreas untuk melepaskan insulin, metformin meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan memperbaiki ambilan glukosa, dan akarbose menghambat enzim alfa glukosidase sehingga menghambat penyerapan glukosa ke dalam usus. ADA merekomendasikan penggunaan hemoglobin A1c (HbA1c) yang menggambarkan kontrol glukosa pada pasien diabetes (DiPiro *et al.*, 2014; ADA, 2018). Pada penelitian ini efektivitas diukur dengan pencapaian target terapi menggunakan kadar GDP dan GDPP karena rumah sakit hanya menyediakan pengukuran HbA1c bagi pasien DM tipe 2 rawat jalan.

Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Diketahui data terdistribusi normal ($p > 0,05$) setelah dilakukan analisis statistik *Kolmogorov-Smirnov* (Santoso, 2006). Selanjutnya dilakukan analisis *Paired Sample T-Test* untuk mengetahui perbedaan penurunan kadar GDP rata-rata pada masing-masing kelompok terapi pada *baseline* hingga bulan ketiga pada masing-masing kelompok terapi.

Tabel 1 Paired Samples T-Test Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Kelompok Terapi	Glukosa Darah Puasa (GDP)		p
	<i>Baseline</i> (Rata-rata \pm SD)	Bulan ketiga (Rata-rata \pm SD)	
Metformin-gliklazid	137,90 \pm 42,36	135,20 \pm 42,38	0,633
Akarbose-gliklazid	164,19 \pm 50,64	150,70 \pm 53,53	0,240

Keterangan: Uji *Paired Sample T-Test* dengan $p < 0,05$; SD= Standar Deviasi

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa kelompok metformin-gliklazid dapat menurunkan kadar GDP sebesar 2,7 mg/dL atau 1,96%, akan tetapi penurunan kadar GDP tersebut tidak berbeda bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,633. Sedangkan kelompok akarbose-gliklazid dapat menurunkan kadar GDP sebesar 13,48 mg/dL atau 8,21%, akan tetapi penurunan kadar GDP tersebut tidak berbeda bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,240.

Efektivitas terapi diketahui berdasarkan kontrol kadar glukosa hingga mencapai target terapi, yaitu dengan menghitung persentase kadar GDP pada saat periksa (bulan ketiga) yang mencapai target terapi ADA 2015. Persentase kadar GDP yang mencapai target dihitung dari jumlah data kadar GDP yang terkontrol terhadap total pengukuran kadar GDP pada kelompok terapi. Berdasarkan ADA 2015, target terapi GDP yaitu 80-130 mg/dl (ADA, 2015; Perkeni, 2015).

Tabel 2 Efektivitas Glukosa Darah Puasa (GDP)

Efektivitas	Kelompok Terapi				p
	Metformin-gliklazid		Akarbose-gliklazid		
	Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)	
Mencapai target	25	50	12	44,44	0,642
Tidak mencapai target	25	50	15	55,56	
Total	50	100	27	100	

Keterangan: Uji *Chi-square* dengan $p < 0,05$

Tabel 2 menunjukkan kelompok metformin-gliklazid dapat mencapai target terapi (efektivitas) lebih besar (50%) dibandingkan akarbose-gliklazid (44,44%). Hal ini berarti kombinasi metformin-gliklazid lebih baik dalam mencapai target terapi GDP daripada akarbose-gliklazid. Akan tetapi, efektivitas GDP tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,642. Penelitian yang dilakukan oleh Yajima *et al.* (2004) menyatakan bahwa dosis rendah metformin secara signifikan menurunkan kadar glukosa plasma puasa (*fasting plasma glucose*) dan HbA1C dibandingkan akarbose (Yajima *et al.*, 2004).

Kadar Glukosa Darah *Post Prandial* (GDPP)

Uji *Kolmogorov-Smirnov* menyatakan bahwa distribusi data kadar GDPP adalah normal. Hal ini diketahui dari nilai signifikansi GDPP *baseline* (0,275) dan bulan ketiga (0,673) $> 0,05$. Selanjutnya dilakukan analisis *Paired Sample T-Test* (tabel 3) untuk mengetahui seberapa besar penurunan kadar GDPP bulan ketiga terhadap *baseline*, dan apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar GDPP rata-rata *baseline* dan bulan ketiga pada masing-masing kelompok terapi.

Tabel 3 *Paired Samples T-Test* Kadar Glukosa Darah *Post Prandial* (GDPP)

Kelompok Terapi	Glukosa Darah Puasa (GDPP)		p
	<i>Baseline</i> (Rata-rata ± SD)	Bulan ketiga (Rata-rata ± SD)	
Metformin-gliklazid	217,16 ± 78,71	203,92 ± 67,12	0,272
Akarbose-gliklazid	225,44 ± 70,29	218,18 ± 68,89	0,703

Kelompok metformin-gliklazid dapat menurunkan kadar GDPP sebesar 13,24 mg/dL atau 6,09%, akan tetapi penurunan kadar GDPP tersebut tidak berbeda bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,272. Sedangkan kelompok akarbose-gliklazid dapat menurunkan kadar GDPP sebesar 7,26 mg/dL atau 3,22%, akan tetapi penurunan tersebut tidak berbeda bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,703.

Efektivitas terapi diketahui berdasarkan kontrol kadar GDPP hingga mencapai target terapi, yaitu dengan menghitung persentase kadar GDPP pada saat periksa (bulan ketiga) yang mencapai target terapi ADA 2015. Persentase kadar GDPP yang mencapai target dihitung dari jumlah data kadar GDPP yang terkontrol terhadap total pengukuran kadar GDPP pada kelompok terapi. Berdasarkan ADA 2015, target terapi GDPP yaitu < 180 mg/dl (ADA, 2015; Perkeni, 2015).

Tabel 4 Efektivitas Glukosa Darah *Post Prandial* (GDPP)

Efektivitas	Kelompok Terapi				p
	Metformin-gliklazid		Akarbose-gliklazid		
	Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)	
Mencapai target	22	44	9	33,33	0,362
Tidak mencapai target	28	56	18	66,67	
Total	50	100	27	100	

Keterangan: Uji *Chi-square* dengan $p < 0,05$

Tabel 4 menunjukkan kelompok metformin-gliklazid dapat mencapai target terapi (efektivitas) lebih besar (44%) dibandingkan kelompok akarbose-gliklazid (33,33%). Hal ini berarti kombinasi metformin-gliklazid lebih baik dalam mencapai target terapi GDPP daripada akarbose-gliklazid. Akan tetapi, efektivitas GDPP tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik karena nilai signifikansi $> 0,05$ yaitu 0,362.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Bayraktar *et al.* (1996) yang menyebutkan bahwa kombinasi akarbose dan sulfonilurea dapat menurunkan kadar GDPP lebih baik secara signifikan dibandingkan kombinasi metformin dan sulfonilurea. Akan tetapi menurut Shimabukuro *et al.* (2006), kadar GDPP ditentukan oleh banyak faktor yaitu waktu, jumlah dan komposisi makanan dan hasil dari sekresi insulin dalam tubuh. Berbeda dengan penelitian lain yang menyebutkan pemberian akarbose disertai latihan fisik dapat memperbaiki kontrol kadar gula darah *post prandial* (Shimabukuro *et al.*, 2006 ;Wagner *et al.*, 2006).

Analisis Biaya

Biaya total merupakan biaya rata-rata medik langsung (*direct medical cost*) pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan meliputi biaya antidiabetik, biaya obat komplikasi, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya administrasi. Berdasarkan hasil penelitian yang terdapat dalam tabel 5, terlihat bahwa biaya terapi rata-rata kelompok metformin-gliklazid lebih minimal daripada kelompok akarbose-gliklazid. Nilai signifikansi rata-rata biaya $< 0,05$ yang berarti kedua kelompok terapi mempunyai biaya medik langsung yang berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 5 Biaya Total Terapi Rata-Rata Per Bulan

Komponen Biaya	Biaya Total Terapi Rata-Rata				p
	Kelompok metformin-gliklazid (Rp ± SD)	(%)	Kelompok akarbose-gliklazid (Rp ± SD)	(%)	
Biaya antidiabetika	28.296,73 ± 24.638,73	31,09	139.719,26 ± 55.441,11	64,29	0,000*
Biaya komplikasi	63.524,84 ± 73.552,99	69,90	63.405,85 ± 58.133,02	29,18	0,996
Biaya laboratorium	34.442,67 ± 16.934,40	37,90	43.061,73 ± 27.669,19	19,82	0,094
Biaya administrasi	4.000,00 ± 0,00	4,40	4.000,00 ± 0,00	1,84	-
Rata-rata biaya	90.878,84 ± 65.246,5	100	217.309,73 ± 87.198,66	100	0,000*

Keterangan: uji *independent t-test* dengan $p < 0,05$; SD = Standar Deviasi

Pada kelompok metformin-gliklazid komponen biaya terbesar adalah biaya komplikasi (69,9%), sedangkan biaya antidiabetika menempati komponen terbesar ketiga (31,09%). Hal ini dikarenakan harga antidiabetika yaitu kombinasi antidiabetika dan metformin yang digunakan lebih murah dibandingkan harga obat komplikasi. Akibatnya rata-rata biaya antidiabetika lebih kecil dibandingkan rata-rata biaya komplikasi. Pada kelompok akarbose-gliklazid komponen biaya terbesar adalah biaya antidiabetika (64,29%) diikuti komponen biaya komplikasi (29,18%). Hal ini disebabkan harga antidiabetika terutama akarbose jauh lebih besar dibandingkan harga obat komplikasi.

Komponen biaya komplikasi mempunyai bagian yang cukup besar diantara komponen biaya DM lainnya. Hal ini menandakan bahwa komplikasi DM perlu diwaspadai oleh penderita DM. Komplikasi menyebabkan ketidakmampuan tubuh dan membutuhkan biaya penanganan yang besar. Tahun 2002, biaya diabetes di Amerika sebesar \$132 milyar dengan komponen biaya terbesar yaitu biaya terapi dan penanganan komplikasi diabetes (American Association of Clinical Endocrinologists, 2005).

Analisis Efektivitas Biaya (*Cost-Effectiveness Analysis*)

Cost-Effectiveness Analysis dinyatakan dalam *Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)*. ACER menggambarkan biaya total terapi dibandingkan dengan efektivitas terapi menghasilkan rasio harga dalam mata uang per efektivitas. Efektivitas terapi yang diukur yaitu persentase (%) pencapaian target terapi kadar GDP dan GDPP.

Tabel 6 *Cost-Effectiveness Analysis*

Kelompok Terapi	Biaya Total (Rp)	Efektivitas			
		Kadar GDP		Kadar GDPP	
		% Pencapaian Target Terapi	ACER (Rp)	% Pencapaian Target Terapi	ACER (Rp)
Metformin-gliklazid	90.878,84	50%	1.817,58	44%	2.065,43
Akarbose-gliklazid	217.309,73	44,44%	4.889,96	33,33%	6.519,94

Berdasarkan ketiga parameter efektivitas nilai ACER pada kelompok nilai ACER pada kelompok metformin-gliklazid lebih kecil dibandingkan kelompok akarbose-gliklazid (tabel 6). Hal ini berarti kombinasi metformin-gliklazid lebih *cost-effective* dibandingkan dengan kombinasi akarbose-gliklazid. Nilai ACER pada kadar GDP bermakna bahwa untuk mencapai 1% kadar GDP yang mencapai target terapi menggunakan metformin-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp1.817,58, sedangkan pasien yang menggunakan akarbose-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp4.889,96. Nilai ACER pada kadar GDPP bermakna bahwa untuk mencapai 1% kadar GDPP yang mencapai target terapi menggunakan metformin-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp2.065,43, sedangkan pasien yang menggunakan akarbose-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp6.519,94. Nilai ACER pada nilai kualitas hidup bermakna bahwa untuk mencapai 1 skor kualitas hidup menggunakan metformin-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp1.313,85, sedangkan pasien yang menggunakan akarbose-gliklazid diperlukan biaya sebesar Rp3.179,83.

Hasil yang sama disampaikan Pascual *et al.* (1995) bahwa kombinasi metformin dan sulfonilurea memberikan kontrol glikemik lebih baik dibandingkan kombinasi akarbose dan sulfonilurea. Kombinasi metformin dan sulfonilurea juga memberikan

kontrol berat badan dan tekanan darah yang lebih baik dibandingkan kombinasi akarbosa dan sulfonilurea. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Yajima *et al.* (2004) juga menyebutkan monoterapi metformin (atau kombinasi dengan sulfonilurea) efektif memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 selama periode 6 bulan. Penelitian selanjutnya juga menyebutkan bahwa dosis rendah monoterapi metformin dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 *non-obese* lebih baik daripada monoterapi akarbosa (Pascual *et al.*, 1995; Yajima *et al.*, 2004).

Analisis Sensitivitas

Analisis sensitivitas merupakan bagian dari *Cost-Effectiveness Analysis* yang dilakukan untuk menguji kestabilan dari kesimpulan hasil analisis efektivitas-biaya yang telah dilakukan. Analisis sensitivitas ini dilakukan karena terdapat berbagai variasi dalam setiap komponen variabel dalam analisis efektivitas-biaya. Analisis sensitivitas digunakan untuk mengetahui apakah kelompok metformin-gliklazid masih *cost-effective* dibandingkan akarbosa-gliklazid jika terdapat perubahan pada variabel yang tidak tetap. Dalam penelitian ini, biaya terapi merupakan variabel yang tidak tetap, yang dapat berubah apabila terjadi perubahan harga. Pada kedua kelompok terapi, komponen biaya terapi terbesar adalah biaya komplikasi dan biaya antidiabetika. Perubahan pada kedua komponen tersebut dapat berpengaruh besar terhadap perubahan biaya total terapi. Setiap kelompok terapi diukur nilai ACER pada rentang biaya antidiabetika atau komplikasi mulai dari nilai terendah sampai tertinggi. Biaya terendah diperoleh dari biaya antidiabetika atau komplikasi rata-rata per bulan dikurangi nilai standar deviasinya, sedangkan biaya tertinggi diperoleh dari biaya antidiabetika atau komplikasi rata-rata perbulan ditambah nilai standar deviasinya.

Tabel 7 Analisis Sensitivitas

Komponen biaya	Biaya (Rp)		ACER (Rp)			
			Kadar GDP		Kadar GDPP	
			Metformin-gliklazid	Akarbose-gliklazid	Metformin-gliklazid	Akarbose-gliklazid
Biaya Antidiabetika	RM	3.658,00	73,16	82,31	83,14	109,75
	TM	52.935,46	1058,71	1191,17	1.203,08	1588,22
	RA	84.278,15	1685,56	1896,45	1915,41	2.528,60
	TA	195.160,37	3903,21	4391,55	4435,46	5.855,40
Biaya Komplikasi	RM	10.028,15	200,56	225,66	227,91	300,87
	TM	137.077,83	2741,56	3084,56	3.115,41	4112,75
	RA	5.272,83	105,46	118,65	119,84	158,2
	TA	121.538,87	2430,78	2734,90	2762,25	3.646,53

Keterangan: RM= biaya terendah metformin-gliklazid; TM= biaya tertinggi metformin-gliklazid; RA= biaya terendah akarbosa-gliklazid; TA= biaya tertinggi akarbosa-gliklazid

Hasil analisis sensitivitas biaya pada tabel 7 menunjukkan bahwa kelompok metformin-gliklazid tetap lebih *cost-effective* dibandingkan akarbosa-gliklazid pada berbagai perubahan biaya antidiabetika maupun komplikasi.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kelompok metformin-gliklazid dapat mencapai target terapi GDP lebih besar (50%) dibandingkan akarbosa-gliklazid (44,44%). Akan tetapi, efektivitas GDP tersebut

tidak berbeda bermakna secara statistik. Kelompok metformin-gliklazid dapat mencapai target GDPP terapi lebih besar (44%) dibandingkan kelompok akarbose-gliklazid (33,33%). Akan tetapi, efektivitas GDPP tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik. Biaya medik langsung berdasarkan perspektif rumah sakit pada pasien DM tipe 2 rawat jalan untuk metformin-gliklazid dan akarbose-gliklazid masing-masing sebesar Rp90.878,84 ± 65.246,5 dan Rp217.309,73 ± 87.198,66. Kedua kelompok terapi mempunyai biaya medik langsung yang berbeda bermakna secara statistik. Kombinasi antidiabetic oral metformin-gliklazid terkesan lebih *cost-effective* dibandingkan dengan akarbose-gliklazid dalam pencapaian target kadar GDP dan GDPP pada pasien DM tipe 2.

Saran

Perlu dilakukan kontrol faktor-faktor yang dapat mempengaruhi efektivitas terapi seperti gaya hidup pasien, demografi pasien, keparahan penyakit dan lamanya menderita DM. Perlunya pengukuran HbA1C untuk mengetahui pengendalian gula darah pasien secara lebih baik, dan memasukkan komponen biaya pemeriksaan HbA1C ke dalam pembiayaan asuransi.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA, (2015), Standards of Medical Care in Diabetes-2015, *Diabetes Care*, Vol **38** (1)
- ADA, (2018), Standards of Medical Care in Diabetes-2018, *Diabetes Care*, Vol **41** (1)
- Andayani, T.M., (2006), Analisis biaya terapi Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta, *Majalah Farmasi Indonesia*, **17** (3), 130 – 135.
- American Association of Clinical Endocrinologists, (2005). Implementation conference for ACE outpatient diabetes mellitus consensus conference recommendations: position statement, February 2, 2005.
- Bina Kefarmasian Kementerian Kesehatan RI, (2013). Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Departemen Kesehatan, R.I., (2009). Pharmaceutical care untuk penyakit Diabetes Mellitus. *Penerbit Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian & ALKES. Jakarta: Departemen Kesehatan RI*.
- DiPiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. and Posey, L.M. eds., (2014). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* (Vol. 6). New York: McGraw-Hill Education.
- Bayraktar, M., Thiel, D.H.V., dan Adalar, N., 1996, A Comparison of Acarbose versus Metformin as an Adjuvant Therapy in Sulfonylurea-Treated NIDDM Patients, *Diabetes Care*, **19** (3), 252-254.
- Federation, I.D., 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF Communications*, pp.1-24.
- Huang, E.S., Brown, S.E.S., Ewigman, B.G., Foley, E.C., dan Meltzer, D.O., 2007, Patient Perceptions of Quality of Life With Diabetes-Related Complications and Treatments, *Diabetes Care*, **30** (10), 2478-2483.
- Johnson, J.A., Majudar, S.R., Simpson, S.H., & Toth, E.L., 2002. Decreased Mortality Associated With the Use of Metformin Compared With Sulfonylurea Monotherapy in Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, **25** (12), 2244-2248.
- Kementerian Kesehatan, R.I., 2013. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. *Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.

- Oktay, I., Hunuk, A., Colakoglu, Y., dan Yurteri, H., 1996, Effect of Alpha-Glycosides Inhibitor (Acarbose) in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Patients Treated with Sulphonylurea, *School of Fundamental Medicine Journal*, **2**, 46-52.
- Pascual A.L.C., Honduvilla J.G., Alvarez, P.J.M., Vara, E., Calle, J.R., Munguira, M.E., dan Maranes, J.P., 1995, Comparison Between Acarbose, Metformin, and Insulin Treatment in Type 2 Diabetic Patients with Secondary Failure to Sulfonylurea Treatment, *Diabetes Metab.*, **21** (4), 60-256.
- Perkeni, P.B., 2015. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Jakarta: PB Perkeni*.
- Santoso, S., 2006, *Menggunakan SPSS untuk Statistik Parametrik*, 34-47, PT Alex Media Komputindo, Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Shimabukuro, M., Higa, N., Chinen, I., Yamakawa, K., & Takasu, N., 2006, Effects of a Single Administration of Acarbose on Postprandial Glucose Excursion and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Crossover Study, *The J. of Clin. Endocrinology & Metabolism.*, **91** (3), 837-842.
- Wagner, H., Degerblad, M., Thorell, A., Nygren, J., 2006, Combined Treatment With Exercise Training and Acarbose Improves Metabolic Control and Cardiovascular Risk Factor Profile in Subjects With Mild Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, **29**, 1471-1477.
- Yajima, K., Shimada, A., Hirose, H., Kasuga, A., dan Saruta T., 2004, "Low Dose" Metformin Improves Hyperglycemia Better than Acarbose in Type 2 Diabetes, *The Review of Diabetic Studies*, **1** (2), 89-94.