Analisis Efektivitas-Biaya Terapi Kombinasi Metformin-Insulin dan Metformin-Sulfonilurea pada Pasien Rawat Jalan dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Fitriyani¹, Retnosari Andrajati¹, Yulia Trisna²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

²Instalasi Farmasi, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) diketahui sebagai salah satu masalah kesehatan yang memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem pelayanan kesehatan di seluruh dunia. Bervariasinya penggunaan terapi obat akan mengakibatkan adanya perbedaan dalam efektivitas dan biaya terapi, sehingga perlu dilakukan analisis efektivitas-biaya. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis efektivitas-biaya terapi kombinasi metformin-insulin (Met-Ins) dan metformin-sulfonilurea (Met-SU) pada pasien rawat jalan dengan DMT2 berdasarkan perspektif rumah sakit. Penelitian ini menggunakan desain studi kohort, pengambilan data dilakukan secara retrospektif di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo menggunakan rekam medik pasien rawat jalan dengan DMT2 dan data *billing* rumah sakit pada periode Januari 2016–Juni 2019. Dilakukan perbandingan efektivitas terapi (Δ HbA1c) dan biaya medis langsung antara kedua kelompok. Hasil analisis menunjukkan Δ HbA1c antara kelompok Met-Ins dan kelompok Met-SU tidak memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik (rata-rata perbedaan 0,123%; $p=0,608$). Median biaya medis langsung kelompok Met-Ins lebih tinggi dibandingkan kelompok Met-SU ($p<0,001$). Hasil analisis efektivitas-biaya menunjukkan bahwa terapi kombinasi Met-SU lebih *cost-effective* dibandingkan kombinasi Met-Ins.

Kata kunci: Analisis efektivitas-biaya, diabetes melitus tipe 2, insulin, metformin, sulfonilurea

Cost-Effectiveness Analysis of Metformin-Insulin and Metformin-Sulfonylurea Combination Therapy in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a health problem that impose economic costs on the health care systems globally. Consequently, variation of drug therapy leads to differences in the effectiveness and cost of therapy, therefore cost-effectiveness analysis is of importance. The purpose of this study was to analyze the cost-effectiveness of metformin-insulin (Met-Ins) and metformin-sulfonylurea (Met-SU) combination therapy in outpatients with T2DM based on the hospital perspective. A retrospective cohort study was conducted at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital using medical records of outpatients with T2DM and hospital billing between January 2016–June 2019. The effectiveness of the therapy (Δ HbA1c) and direct medical costs between the two groups was compared. The analysis showed that Δ HbA1c between the Met-Ins group and the Met-SU group had no statistically significant differences (mean difference 0,123%; $p=0.608$). Meanwhile, the median of direct medical costs of the Met-Ins group was higher than the Met-SU group ($p<0.001$). The results of the analysis showed that the combination therapy of Met-SU was more cost-effective compared to that of Met-Ins.

Keywords: Cost-effectiveness analysis, insulin, metformin, sulfonylurea, type 2 diabetes mellitus

Korespondensi: apt. Fitriyani, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, email: fitriyn.apt@gmail.com

Naskah diterima: 7 November 2019, Diterima untuk diterbitkan: 13 Agustus 2020, Diterbitkan: 30 Maret 2021

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik yang menyebabkan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler sehingga memberikan beban yang sangat besar pada masyarakat baik dalam bentuk biaya medis, kehilangan produktivitas, kematian dini, maupun biaya tidak berwujud dalam bentuk penurunan kualitas hidup.^{1,2} Indonesia menempati urutan ke-6 tertinggi di dunia dengan jumlah penderita DM usia 20–79 tahun pada tahun 2017 berjumlah 10,3 juta orang dan diprediksi akan mengalami peningkatan hingga 62% menjadi menjadi 16,7 juta pada tahun 2035.³ Diabetes yang paling umum diderita adalah diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan jumlah 90,9% dari semua kasus yang terdiagnosis.⁴

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan total biaya untuk penanganan diabetes mencapai USD 727 miliar pada tahun 2017 dan akan terus bertambah setiap tahunnya.³ Konsultasi medis, tes laboratorium, biaya obat, rawat inap, dan komplikasi terkait diabetes jangka panjang adalah biaya langsung yang paling banyak terlibat dalam perawatan diabetes.¹ Variasi terapi antidiabetes (obat tunggal atau kombinasi) akan menyebabkan adanya perbedaan biaya dan efektivitas terapi.⁵ Metformin merupakan terapi antidiabetes lini pertama yang disarankan untuk terapi pasien DMT2.^{6,7} Meskipun telah terdapat konsensus umum penggunaan metformin sebagai terapi lini pertama untuk DMT2, untuk terapi lini kedua terbaik masih menjadi perdebatan.

Sulfonilurea merupakan terapi lini kedua yang banyak digunakan disebabkan *onset*-nya yang cepat dalam menurunkan glukosa darah.⁸ Kombinasi metformin-sulfonilurea (Met-SU) yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda diketahui memiliki keuntungan dalam meningkatkan kontrol glikemik secara efektif. Kombinasi tersebut menghasilkan penurunan HbA1c yang lebih baik (0,5%)

jika dibandingkan penggunaannya sebagai monoterapi.⁹ Hal ini juga ditemukan pada penelitian lainnya dengan hasil penurunan HbA1c yang lebih baik, yaitu 0,8–1,5%.¹⁰ Namun, kekhawatiran terkait keamanan terus meningkat, termasuk risiko hipoglikemia dan penambahan berat badan.⁸ Salah satu tujuan terapi DM adalah untuk menurunkan komplikasi terkait DM, yaitu dengan cara mencapai kontrol glikemik yang optimal tanpa meningkatkan kejadian hipoglikemia dan komplikasi terkait DM.¹¹ Fungsi sel β akan sangat berkurang (mencapai 50–80%) pada saat pasien didiagnosis DMT2, sehingga akan membutuhkan terapi insulin.¹²

Kombinasi metformin-insulin (Met-Ins) diketahui dapat meningkatkan fungsi sel β lebih baik dibandingkan kombinasi Met-SU (Ig(HOMA- β): 2.17 ± 0.14 vs 2.11 ± 0.13 , $p=0,03$).¹³ Kombinasi Met-Ins juga diketahui lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi lainnya yang ditunjukkan dengan penurunan HbA1c yang lebih baik, serta memberikan penambahan berat badan yang lebih kecil dibandingkan dengan kombinasi lainnya.¹⁰ Hasil penelitian lainnya juga menyebutkan bahwa pasien yang menggunakan terapi kombinasi Met-Ins memiliki nilai HbA1c yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pasien yang menggunakan kombinasi Met-SU (rata-rata perbedaan=0,20%; $p=0,15$).¹⁴ Penggunaan insulin lebih sering ditunda karena beberapa faktor seperti ketakutan akan kejadian hipoglikemia dan peningkatan berat badan, serta biaya pengobatan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan terapi non-insulin. Namun, faktor-faktor tersebut dapat mengakibatkan peningkatan biaya keseluruhan yang terkait pengobatan DM.¹¹

Terapi DMT2 umumnya dilakukan dalam jangka panjang sehingga membutuhkan biaya pengobatan yang besar.⁵ Tingginya beban ekonomi terkait pengobatan DM menyebabkan perlunya dilakukan suatu analisis efektivitas-biaya yang bertujuan membantu membuat

keputusan terhadap pilihan pengobatan yang lebih *cost-effective*.

Metode

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus sampai Oktober 2019 dan telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor KET-571/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019). Penelitian ini menggunakan desain studi kohort dengan pengambilan data penelitian dilakukan secara retrospektif menggunakan rekam medik pasien dan data *billing* rumah sakit. Objek dalam penelitian ini adalah rekam medik pasien rawat jalan dengan DMT2 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta yang pertama kali menggunakan terapi kombinasi Met-Ins atau Met-SU pada periode Januari 2016–Juni 2019. Kriteria inklusi adalah data rekam medis dari pasien yang terdiagnosis DMT2 yang berusia >18 tahun dan rutin kontrol setiap bulan selama 3 bulan pertama penggunaan terapi kombinasi tersebut. Pasien yang rutin kontrol setiap bulan diharapkan mengonsumsi obat yang diberikan secara teratur sehingga tidak akan memengaruhi hasil pengukuran HbA1c. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data rekam medik tidak lengkap, pasien wanita yang hamil dan menyusui, serta pasien yang memiliki kondisi khusus yang dapat mengganggu penilaian HbA1C, yaitu anemia ataupun hipotiroid.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dijadikan sebagai subjek. Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus jumlah minimum sampel sebagai berikut:^{15,16}

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times 2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

n =Jumlah sampel pada tiap kelompok;

Z_{α} =Nilai baku distribusi normal (α 5%=1,645);

Z_{β} =Kekuatan penelitian (80%=0,84);

σ =Standar deviasi gabungan (1,28);¹⁷

$\mu_1 - \mu_2$ =Selisih minimal rata-rata antara kedua kelompok yang dianggap bermakna (0,8%).^{9,17–21}

Berdasarkan perhitungan tersebut, diperoleh jumlah sampel minimum pada tiap kelompok adalah 32 orang.

Efektivitas terapi kombinasi dihitung berdasarkan rata-rata Δ HbA1c (penurunan HbA1c) pada masing-masing kelompok setelah penggunaan terapi kombinasi rutin selama 3 bulan, sesuai dengan rumus berikut:

Rata-rata Δ HbA1c kelompok Met-Ins atau Met-SU =

$$\frac{(A1c_a - A1c_b)_1 + (A1c_a - A1c_b)_2 + \dots + (A1c_a - A1c_b)_n}{n}$$

Keterangan:

$A1c_a$ =HbA1c akhir (setelah 3 bulan terapi kombinasi antidiabetes);

$A1c_b$ =HbA1c *baseline* (awal, sebelum terapi kombinasi antidiabetes digunakan);

$(A1c_a - A1c_b)_1$ = Δ HbA1c pasien pertama;

$(A1c_a - A1c_b)_n$ = Δ HbA1c pasien ke- n ;

n =jumlah pasien.

Biaya pada penelitian ini adalah biaya medis langsung berdasarkan perspektif rumah sakit. Biaya medis langsung adalah biaya terkait medis yang digunakan langsung untuk pelayanan kesehatan pasien per bulan yang terdiri dari biaya konsultasi dokter, biaya obat (antidiabetes dan komorbiditas), serta biaya pemeriksaan laboratorium dan penunjang. Perhitungan biaya konsultasi dokter dilakukan dari setiap konsultasi atau jasa perawatan yang diterima pasien pada setiap kunjungan di Unit Rawat Jalan Terpadu RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo selama 3 bulan, baik yang berhubungan dengan DMT2 yang diderita pasien maupun penyakit komorbiditasnya. Biaya obat (antidiabetes dan komorbiditas) adalah biaya obat dan alat kesehatan yang digunakan pasien untuk menangani DMT2

maupun komorbid yang dialami oleh pasien. Adapun biaya pemeriksaan laboratorium dan penunjang adalah biaya yang dikeluarkan rumah sakit untuk melakukan pemeriksaan darah terkait DMT2, terdiri dari pemeriksaan kadar glikemik (pemeriksaan HbA1c, gula darah puasa, dan gula darah *post-prandial* 2 jam), maupun yang tidak terkait dengan kadar glikemik seperti pemeriksaan laboratorium (kolesterol, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), kreatinin, dan lainnya) serta radiologi akibat komplikasi dan komorbiditas yang dialami pasien.

Analisis statistik dilakukan menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 22. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel perancu (meliputi usia, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), status merokok, ada tidaknya riwayat keluarga yang menderita DM, durasi menderita DMT2, dan ada tidaknya penyakit komorbiditas) terhadap rata-rata Δ HbA1c, serta menguji ada atau tidaknya hubungan antara jenis terapi kombinasi dengan rata-rata Δ HbA1c dan komponen biaya medis

langsung. Analisis bivariat yang digunakan antara lain uji t tidak berpasangan, *Mann-Whitney*, *One-way ANOVA*, dan *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis dikatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil analisis efektivitas-biaya dinyatakan dalam Rasio Efektivitas-Biaya (REB) dan Rasio Inkremental Efektivitas-Biaya (RIEB). Nilai REB dan RIEB diperoleh sesuai dengan rumus berikut:

REB

$$= \frac{\text{Biaya medis langsung kombinasi Met-Ins atau Met-SU}}{\text{Efektivitas terapi kombinasi Met-Ins atau Met-SU}}$$

RIEB

$$= \frac{\text{Selisih biaya medis langsung kombinasi Met-Ins dan Met-SU}}{\text{Selisih efektivitas terapi kombinasi Met-Ins dan Met-SU}}$$

Hasil

Sejumlah 83 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan total 41 pasien menggunakan terapi kombinasi Met-Ins dan 42 pasien menggunakan kombinasi Met-SU. Alur perolehan sampel dapat dilihat pada Gambar 1. Mayoritas pasien dalam penelitian

Gambar 1 Alur Perolehan Sampel

ini berusia <65 tahun (66,3%), jenis kelamin perempuan (63,9%), IMT ≥ 25 kg/m² (61,5%), tidak memiliki riwayat keluarga (orang tua atau saudara) yang menderita DM (65,1%), tidak merokok (94%), durasi menderita DM 0–5 tahun (44,5%), dan disertai dengan penyakit komorbiditas seperti hipertensi, dislipidemia, *Coronary Heart Disease* (CHD), *Peripheral Artery Disease* (PAD), gagal jantung, dan/atau stroke (96,4%). Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat variabel perancu yang memengaruhi rata-rata Δ HbA1c secara bermakna yang ditandai dengan nilai $p > 0,05$ (Tabel 1). Golongan insulin yang digunakan oleh pasien pada penelitian ini meliputi insulin aspart (7,3%), insulin lispro (4,9%), insulin glargin (19,5%), insulin premix aspart

70/30 (46,3%) dan insulin premix lispro 75/25 (22%), sedangkan golongan sulfonilurea yang digunakan meliputi glibenklamid (2,4%), gliklazid (11,9%), glimepirid (61,9%), dan glikuidon (23,8%).

Rata-rata Δ HbA1c pada kelompok Met-Ins adalah 0,773, sedangkan pada kelompok Met-SU adalah 0,650 (rata-rata perbedaan 0,123; $p = 0,608$ dengan uji *t* tidak berpasangan) (Tabel 2). Berdasarkan rincian komponen dari biaya medis langsung (Tabel 3), kelompok Met-Ins memiliki total biaya medis langsung yang lebih besar dibandingkan kelompok Met-SU. Berdasarkan analisis statistik tidak ada perbedaan yang bermakna pada biaya konsultasi dokter, biaya obat komorbid, maupun biaya pemeriksaan laboratorium dan

Tabel 1 Hasil Analisis Bivariat Variabel Perancu

Variabel Perancu	Total (n=83)	Met-Ins (n=41)	Met-SU (n=42)	Rata-Rata Δ HbA1c (%)	Nilai-p
Usia					
≥65 tahun	28 (33,7%)	12 (29,3%)	16 (38,1%)	0,371±0,169	0,084 ^a
<65 tahun	55 (66,3%)	29 (70,7%)	26 (61,9%)	0,700 (−1,300–4,300)	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	30 (36,1%)	30 (36,1%)	14 (34,1%)	0,700 (−0,600–3,100)	0,928 ^a
Perempuan	53 (63,9%)	53 (63,9%)	27 (65,9%)	0,723±0,158	
Indeks Massa Tubuh					
Obesitas	15 (18,1%)	15 (18,1%)	5 (12,2%)	0,907±0,248	0,742 ^b
Berlebih	36 (43,4%)	36 (43,4%)	22 (53,7%)	0,653±0,170	
Normal	32 (38,5%)	32 (38,5%)	14 (34,1%)	0,684±0,217	
Riwayat Keluarga DM					
Ada	29 (34,9%)	29 (34,9%)	14 (34,1%)	0,521±0,192	0,361 ^a
Tidak ada	54 (65,1%)	54 (65,1%)	27 (65,9%)	0,600 (−1,700–4,300)	
Status Merokok					
Merokok	5 (6,0%)	5 (6,0%)	2 (4,9%)	0,600±0,629	0,815 ^c
Tidak Merokok	78 (94,0%)	78 (94,0%)	39 (95,1%)	0,718±0,122	
Durasi DM					
≥15 tahun	21 (25,3%)	21 (25,3%)	14 (34,1%)	0,533±0,193	0,248 ^d
11–15 tahun	13 (15,7%)	13 (15,7%)	7 (17,1%)	0,315±0,266	
6–10 tahun	12 (14,5%)	12 (14,5%)	7 (17,1%)	0,500±0,315	
0–5 tahun	37 (44,5%)	37 (44,5%)	13 (31,7%)	0,700 (−0,600–4,300)	
Komorbiditas					
Ada	80 (96,4%)	80 (96,4%)	39 (95,1%)	0,705±0,124	0,802 ^c
Tidak ada	3 (3,6%)	3 (3,6%)	2 (4,9%)	0,867±0,088	

DM=diabetes melitus; Met-Ins=kombinasi metformin-insulin; Met-SU=kombinasi metformin-sulfonilurea; Data rata-rata Δ HbA1c ditampilkan dalam median (min-max) dan *mean*±SEM; ^aanalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*; ^banalisis menggunakan uji *One-way ANOVA*; ^canalisis menggunakan uji *T* tidak berpasangan; ^danalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*

Tabel 2 Perbandingan Efektivitas Terapi Kombinasi Obat Antidiabetes

Jenis Kombinasi	Rata-Rata Δ HbA1c $\pm$ SEM (%)	Nilai-p	Perbedaan Rata-Rata Δ HbA1c (IK 95%)
Met-Ins (n=41)	0,773 $\pm$ 0,159	0,608 ^a	0,123 (-0,353–0,599)
Met-SU (n=42)	0,650 $\pm$ 0,179		

Met-Ins=kombinasi metformin-insulin; Met-SU=kombinasi metformin-sulfonilurea; ^aanalisis menggunakan uji t tidak berpasangan

penunjang untuk pasien yang menggunakan terapi kombinasi Met-Ins maupun Met-SU ($p>0,05$ pada uji *Mann-Whitney*). Berbanding teebalik dengan biaya obat antidiabetes serta biaya medis langsung ($p<0,001$ pada uji *Mann-Whitney*).

Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menghitung nilai REB. Nilai REB yang diperoleh untuk terapi kombinasi Met-Ins adalah Rp2.061.354,00, sedangkan untuk terapi kombinasi Met-SU diperoleh Rp1.419.402,00 (Tabel 4). Berdasarkan pemetaan efektivitas dan biaya terapi (Tabel 5) posisi terapi kombinasi Met-Ins terhadap Met-SU berada di kolom F (efektivitas terapi sama dengan biaya medis langsung lebih tinggi) sedangkan terapi kombinasi Met-SU terhadap Met-Ins berada di kolom D (efektivitas terapi sama dengan biaya medis langsung lebih rendah) sehingga tidak diperlukan perhitungan RIEB karena kombinasi Met-Ins tidak dapat dipertimbangkan sebagai alternatif.

Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis, rata-rata Δ HbA1c pasien DMT2 pada kelompok usia <65 tahun hampir dua kali lipat lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok usia ≥ 65 tahun ($p=0,084$). Hal ini disebabkan oleh adanya pengaruh pertambahan usia terhadap penurunan kapasitas sel β untuk mensekresi insulin serta penurunan sensitivitas insulin di jaringan.²² Rata-rata Δ HbA1c pasien DMT2 berjenis kelamin perempuan dan laki-laki juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,928$). Hasil penelitian ini kontras dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa penurunan HbA1c pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan ($-1,36$ vs $-1,22$; $p=0,002$).²³ Beberapa faktor yang memengaruhi perbedaan tersebut di antaranya adalah faktor psikososial (seperti pendidikan, pendapatan, dan tingkat stress), faktor biologi (seperti hormon, metabolisme

Tabel 3 Perbandingan Biaya Medis Langsung Terapi Kombinasi Metformin-Insulin dan Metformin-Sulfonilurea

Komponen Biaya	Biaya (Rp)		Nilai-p
	Met-Ins	Met-SU	
Biaya konsultasi dokter	168.75 (75.000–507.200)	141.334 (75.000–466.667)	0,927
Biaya obat antidiabetes	558.465 (170.943–1.372.994)	26.791 (16.170–216.810)	$<0,001^*$
Biaya obat komorbiditas	280.727 (5.860–1.476.637)	195.778 (7.155–1.629.454)	0,219
Biaya pemeriksaan laboratorium dan penunjang	443.125 (207.000–1.054.500)	441.917 (177.727–1.234.375)	0,927
Total biaya medis langsung	1.593.427 (855.004–3.450.591)	922.611 (476.515–2.468.809)	$<0,001^*$

Met-Ins=kombinasi metformin-insulin; Met-SU=kombinasi metformin-sulfonilurea; Data ditampilkan dalam median (min–max); ^{*}analisis menggunakan uji *Mann-Whitney*

Tabel 4 Pehitungan Rasio Efektivitas-Biaya

Jenis Kombinasi	Total Biaya (Rp)	Efektivitas (%)	REB (Rp)
Met-SU	922.611	0,650	1.419.402
Met-Ins	1.593.427	0,773	2.061.354

Met-Ins=kombinasi metformin-insulin; Met-SU=kombinasi metformin-sulfonilurea; REB=Rasio Efektivitas-Biaya

glukosa dan lemak) dan gaya hidup tidak sehat (seperti merokok dan konsumsi alkohol).²⁴

Berat badan berlebih dan obesitas (berat badan $\geq 20\%$ dari berat badan ideal, atau IMT ≥ 25 kg/m²) merupakan faktor risiko penyakit DMT2.¹² Prevalensi pasien DMT2 meningkat seiring dengan bertambahnya IMT, persentase pasien yang memiliki IMT berlebih dan obesitas (61,5%) lebih tinggi dibandingkan pasien dengan IMT normal (38,5%). Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa peningkatan IMT berhubungan dengan peningkatan prevalensi DM ($p < 0,001$).²⁵ Riwayat keluarga dengan diabetes dikaitkan dengan berbagai kelainan metabolisme dan merupakan faktor risiko yang kuat untuk perkembangan DMT2. Peningkatan risiko DMT2 ini kemungkinan sebagian dimediasi oleh genetik ataupun lingkungan di antara anggota keluarga, akan tetapi faktor yang benar-benar menyebabkan peningkatan risiko tersebut masih belum diketahui.²⁶ Jumlah pasien yang memiliki keluarga dengan riwayat DM pada penelitian ini, lebih besar dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat keluarga DM, hal ini dapat disebabkan oleh adanya ketidaktahuan pasien terhadap kondisi keluarga mereka serta adanya kemungkinan DM yang tidak terdiagnosis oleh dokter.

Merokok diketahui dapat menginduksi stres oksidatif yang memengaruhi glukosa darah maupun secara langsung memengaruhi homeostasis glukosa darah dan menyebabkan resistensi insulin.²⁷ Nilai rata-rata Δ HbA1c pada kelompok pasien yang merokok pada penelitian ini lebih tinggi 0,118% apabila dibandingkan kelompok yang tidak merokok walaupun tidak bermakna secara statistik ($p = 0,815$). Hasil penelitian ini kontras dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa HbA1c pada kelompok yang merokok lebih tinggi 0,08% dibandingkan kelompok yang tidak merokok ($p < 0,05$).²⁸ Perbedaan yang tidak signifikan pada penelitian ini dapat disebabkan jumlah pasien yang merokok jauh lebih sedikit jika dibandingkan jumlah pasien yang tidak merokok (6% vs 94%).

Durasi diabetes yang semakin lama terkait dengan kontrol glukosa darah yang rendah, hal ini akibat adanya penurunan pada fungsi sel β pankreas.²⁹ Rata-rata Δ HbA1c pada penelitian ini mengalami penurunan seiring meningkatnya durasi DM, namun terjadi peningkatan pada durasi DM > 15 tahun ($p = 0,248$). Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa peningkatan durasi DM berbanding lurus dengan kontrol HbA1c yang buruk, serta peningkatan risiko makrovaskuler dan angka kematian.³⁰

Tabel 5 Tabel Efektivitas-Biaya

Efektivitas-Biaya	Biaya Rendah	Biaya Sama	Biaya Tinggi
Efektivitas rendah	A	B	C
Efektivitas sama	D (Met-SU terhadap Met-Ins)	E	F (Met-Ins terhadap Met-SU)
Efektivitas tinggi	G	H	I

Met-Ins=kombinasi metformin-insulin; Met-SU=kombinasi metformin-sulfonilurea

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta merupakan rumah sakit yang menjadi rujukan nasional sehingga prevalensi pasien DMT2 dengan penyakit komorbiditas akan cenderung lebih tinggi. Pasien dengan komorbiditas umumnya memiliki kontrol glikemik yang buruk dibandingkan pasien tanpa penyakit komorbid.³¹ Kontras dengan hasil penelitian ini yang menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna antara rata-rata Δ HbA1c pada pasien dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas. Hal tersebut dapat disebabkan proporsi pasien DMT2 dengan komorbiditas pada penelitian ini jauh lebih banyak dibandingkan dengan pasien tanpa komorbiditas (96,4% vs 3,6%).

Penelitian ini membandingkan efektivitas terapi kombinasi antara Met-Ins dan Met-SU dengan menilai rata-rata penurunan HbA1c setelah penggunaan kombinasi obat selama 3 bulan. Perbedaan rata-rata Δ HbA1c antara Met-Ins dan Met-SU pada penelitian ini adalah 0,123 dan berdasarkan analisis statistik dinyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna antara efektivitas terapi kombinasi Met-Ins dan Met-SU ($p=0,608$ dengan uji t tidak berpasangan). Sebuah meta-analisis sebelumnya juga menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap penurunan HbA1c antara kelompok insulin dan sulfonilurea yang digunakan sebagai kombinasi dengan metformin (*mean difference* 0,07; 95% CI 0,41 sampai 0,27; $p=0,68$).¹⁷

Salah satu hal yang dapat menyebabkan tidak terdapatnya perbedaan efektivitas yang signifikan antara terapi kombinasi Met-Ins dan Met-SU berkaitan dengan kepatuhan pasien menggunakan obat. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa pasien yang menggunakan terapi kombinasi oral dan insulin memiliki kontrol glikemik yang buruk lima kali lebih besar dibandingkan pasien yang hanya menggunakan terapi oral, akibat adanya ketidakpatuhan dalam menggunakan obat.^{32,33} Selain itu, efektivitas kelompok Met-

SU yang lebih rendah walau tidak berbeda secara bermakna dapat dikaitkan dengan efektivitas sulfonilurea sebagai monoterapi yang berkurang seiring dengan bertambahnya durasi penggunaan sulfonilurea. Terapi kombinasi dengan sulfonilurea dapat memberi efektivitas jangka panjang yang baik, namun juga berkurang seiring durasi akibat adanya penurunan fungsi sel β pankreas.³⁴

Faktor lainnya yang dapat memengaruhi selain kepatuhan pasien dalam penggunaan obat adalah gaya hidup pasien seperti diet dan aktivitas fisik. Sebuah studi menunjukkan pengurangan konsumsi kalori pada pasien DMT2 dapat menurunkan HbA1c 0,3–2,0% dan meningkatkan kualitas hidup pasien.³⁵ Hasil studi lainnya menyatakan bahwa untuk mencapai *outcome* kontrol glikemik, lipid dan tekanan darah yang baik pada pasien DMT2 dengan obesitas perlu dilakukan penurunan berat badan sebesar $>5\%$.³⁶ Aktivitas fisik merupakan istilah umum yang digunakan untuk mendeskripsikan semua gerakan yang dapat meningkatkan penggunaan energi.⁶ Hasil sebuah studi menunjukkan bahwa olahraga yang dilakukan setidaknya selama 8 minggu dapat menurunkan rata-rata HbA1c 0,66% pada pasien DMT2, walau tanpa penurunan IMT yang signifikan.³⁷

Komponen biaya yang paling dominan pada kelompok terapi Met-Ins adalah biaya obat antidiabetes, namun tidak pada kelompok Met-SU dengan biaya obat antidiabetes memiliki porsi terkecil dalam keseluruhan komponen biaya. Hal ini disebabkan oleh perbedaan harga insulin dan sulfonilurea yang berbeda sangat jauh. Perbedaan harga sulfonilurea dan insulin bahkan hampir mencapai 10 kali lipat, dengan harga obat tertinggi pada kelompok sulfonilurea adalah Rp1.420,00, sedangkan pada kelompok insulin adalah Rp138.600,00. Biaya obat antidiabetes yang berbeda secara signifikan tersebut juga turut memengaruhi total biaya medis langsung.

Hasil perhitungan REB untuk terapi kombinasi Met-Ins adalah Rp2.061.354,00, sedangkan untuk terapi kombinasi Met-SU adalah Rp1.419.402,00, hal ini berarti biaya yang dikeluarkan setiap bulan untuk menurunkan 1% HbA1c saat pasien DMT2 menggunakan terapi kombinasi Met-Ins atau Met-SU adalah sebesar Rp2.061.354,00 dan Rp1.419.402,00. Nilai REB yang semakin kecil menunjukkan terapi yang lebih *cost-effective*.³⁸ Berdasarkan hal tersebut, dapat dinyatakan bahwa kombinasi terapi Met-SU lebih *cost-effective* dibandingkan kombinasi Met-Ins. Analisis sensitivitas pada penelitian ini tidak dapat dilakukan karena secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara efektivitas terapi kombinasi Met-Ins dan Met-SU, sehingga tidak diperlukan perhitungan RIEB. Analisis sensitivitas dapat dilakukan untuk mengetahui variabel yang paling memengaruhi RIEB jika dilakukan variasi nilai pada salah satu variabel.³⁹

Analisis efektivitas-biaya untuk terapi kombinasi Met-Ins dan Met-SU belum pernah dilakukan sebelumnya di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, sehingga diharapkan hasil studi ini dapat membantu rumah sakit dalam memilih intervensi pengobatan yang lebih *cost-effective*. Keterbatasan penelitian ini adalah masih terdapat faktor perancu yang dapat memengaruhi penilaian efektivitas terapi seperti kepatuhan pasien minum obat maupun gaya hidup pasien (diet dan aktivitas fisik) yang tidak tercatat di dalam rekam medik pasien, hal ini juga merupakan salah satu kelemahan dari studi retrospektif. Selain itu, hasil penelitian ini juga tidak representatif untuk penyedia pelayanan kesehatan lainnya karena subjek penelitian terbatas pada pasien DMT2 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Penelitian selanjutnya diharapkan dilakukan dengan menggunakan desain kohort prospektif dengan mengontrol variabel perancu lainnya, dan dilakukan di beberapa penyedia pelayanan kesehatan lainnya.

Simpulan

Nilai REB untuk terapi kombinasi Met-Ins adalah Rp2.061.354,00 dan untuk terapi kombinasi Met-SU adalah Rp1.419.402,00. Berdasarkan hasil analisis efektivitas-biaya tersebut, terapi kombinasi Met-SU lebih *cost-effective* dibandingkan kombinasi Met-Ins.

Pendanaan

Penelitian ini tidak menerima hibah khusus dari lembaga manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. de León-Castañeda CD, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Cárdenas-Elizalde M del R, Moreno-Bonett C, Martínez-Núñez JM. Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4(1):57–65. doi: 10.2147/CEOR.S27826
2. Yang W, Dall TM, Beronja K, Lin J, Semilla AP, Chakrabarti R, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917–28. doi: 10.2337/dci18-0007
3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 8th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes type-United States, 2016.

- Morb Mortal Wkly Rep 2018;67(12):359–61. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a2
5. Agus IM, Putra S, Nyoman NI, Udayani W, Meriyani H. Analisis efektivitas biaya penggunaan terapi insulin dan insulin kombinasi pada pasien diabetes mellitus type II rawat jalan di RSUP Sanglah. *Medicamento*. 2017;3(2):103–9.
 6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S1–2. doi: 10.2337/dc18-Sint01
 7. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
 8. Kwon CS, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):1–12. doi: 10.1186/s12913-018-2860-0
 9. Tamiselvan T, Kumutha T, Amrita L V, James AC, Reji JS, Cheriyan N. Pharmacoeconomical evaluation of oral hypoglycemic agents for type-2 diabetes mellitus in a multispeciality hospital. *Int J Pharm Sci Res*. 2017;8(5):2243–8. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(5).2243-48
 10. Kupsal K, Mudigonda S, Sai NVBK, Neelala K, Hanumanth SR. Metformin combinatorial therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Metab Syndr*. 2016;5(3):100 0210. doi: 10.4172/2167-0943.1000210
 11. Home P, Baik SH, Gálvez GG, Malek R, Nikolajsen A. An analysis of the cost-effectiveness of starting insulin detemir in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2015;18(3):230–40. doi: 10.3111/13696998.2014.985788
 12. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A pathophysiology approach*, 10th edition. Amerika Serikat: McGraw-Hill Education; 2017.
 13. Mu P-W, Chen Y-M, Lu H, Wen X, Xie R, Shu J, et al. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(3):236–40. doi: 10.1002/dmrr.1292
 14. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(1):39–48. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00492.x
 15. Sakpal TV. Sample size estimation in clinical trial. *Perspect Clin Res*. 2010;1 (2):67–9.
 16. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
 17. Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W. Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. 2012;2012:798146. doi: 10.5402/2012/798146
 18. Galani V, Patel HM. Comparison of metformin and insulin monotherapy with combined metformin and insulin therapy in patients of type 2 diabetes with HbA1c > 7%. *Int J Pharm Biol Arch*. 2011;2(1): 563–8.
 19. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ*. 2011; 183(16):E1213–20. doi: 10.1503/cmaj.110178

-
20. Nishanth T, Maheswari CU, Lakshmi RS, Sri D, Goud P, Tabassum K, et al. A study to compare efficacy of metformin-glimepiride versus metformin-teneligliptin in type II diabetic patients. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;9(12):5258–64. doi: 10.13040/IJPSR.0975-82 32.9(12).5258-64
 21. Lee YK, Song SO, Kim KJ, Cho Y, Choi Y, Yun Y, et al. Glycemic effectiveness of metformin-based dual-combination therapies with sulphonylurea, pioglitazone, or DPP4-inhibitor in drug-naïve korean type 2 diabetic patients. 2013;37(6):465–74. doi: 10.4093/dmj.2013.37.6.465
 22. Lee PG, Halter JB. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: Clinical considerations. *Diabetes Care.* 2017;40(4):444–52. doi: 10.2337/dc16-1732
 23. Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: Results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):533–40. doi: 10.1111/dom.12449
 24. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137
 25. Bays HE, Chapman RH, Grandy S, SHIELD Investigators' Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: Comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):737–47. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01336.x
 26. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, Drogan D, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia.* 2013;56(1):60–9. doi: 10.1007/s00125-012-2715-x
 27. Sari MI, Sari N, Darlan DM, Prasetya RJ. Cigarette smoking and hyperglycaemia in diabetic patients. *Maced J Med Sci.* 2018;6(4):634–7. doi: 10.3889/oamjms.2018.140
 28. Vlassopoulos A, Lean MEJ, Combet E. Influence of smoking and diet on glycated haemoglobin and 'pre-diabetes' categorisation: A cross-sectional analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1013. doi: 10.1186/1471-2458-13-1013
 29. Hayashino Y, Izumi K, Okamura S, Nishimura R, Origasa H, Tajima N, et al. Duration of diabetes and types of diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 3 (JDCP study 3). *J Diabetes Investig.* 2017; 8(2):243–9. doi: 10.1111/jdi.12550
 30. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes *Diabetologia.* 2014;57(12):2465–74. doi: 10.1007/s00125-014-3369-7
 31. Haghighatpanah M, Mallayasamy S, Thunga G, Nejad ASM, Haghighatpanah M. Factors that correlate with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with complications. *Osong Public Heal Res Perspect.* 2018;9(4):167–74. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.4.05
 32. Kassahun T, Eshetie T, Gesesew H. Factors associated with glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional survey in Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):78. doi: 10.1186/s13104-016-1896-7
 33. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor

- glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):84–9. doi: 10.1016/j.jdiacom.2008.12.008
34. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care*. 2013;36(8):2254–61. doi: 10.2337/dc13-0356
35. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of nutrition and dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: Systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659–79. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022
36. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447–63. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031
37. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Med Assoc*. 2001;286(10):1218–27. doi: 10.1001/jama.286.10.1218
38. Pribadi F, Permana I. Analysis of the cost-effectiveness of antidiabetic drugs among self paid participant of the Indonesia National Security Service (NSS) with type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Public Health*. 2018;8(3):108–11. doi: 10.5530/ijmedph.2018.3.23
39. Khoiriyah SD, Zakiah N, Suwantika AA. Analisis efektivitas biaya penggunaan kontrasepsi di Indonesia tahun 2014–2017. *Indones J Clin Pharm*. 2019;8(3):188–95. doi: 10.15416/ijcp.2019.8.3.188