

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN
GLIMEPIRIDE-METFORMIN DENGAN INSULIN MONOTERAPI
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 RAWAT JALANDI RSU KARSA
HUSADA KOTA BATU
(Studi Dilakukan pada Pasien Peserta Program Jaminan Kesehatan
Nasional (JKN))**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



**Oleh:
Siti Hartinah Munawaroh
NIM 145070501111031**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2018

DAFTAR ISI

Judul	i
Pernyataan Keaslian Tulisan	ii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Mellitus	6
2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus.....	6
2.1.2 Etiologi Diabets Mellitus	6

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus	7
2.1.4 Gejala dan Diagnosis Diabetes Mellitus.....	8
2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus.....	8
2.1.5.1 Antidiabetik Oral	9
2.1.5.2 Insulin	14
2.2 Farmakoekonomi.....	19
2.3 Rumah Sakit.....	23
2.4 Unit Rawat Jalan	23
2.5 Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)	24
2.5.1 Pengertian Jaminan Kesehatan Nasional	24
2.5.2 Prinsip Jaminan Kesehatan Nasional.....	24
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep.....	27
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	28
3.3 Hipotesis Penelitian	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian.....	29
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	29
4.2.1 Populasi	29
4.2.2 Sampel.....	29
4.3 Variabel Penelitian.....	31
4.3.1 Variabel Terikat	31
4.3.2 Variabel Bebas.....	31
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	31
4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	31

4.6	Definisi Istilah/Operasional	31
4.7	Prosedur Penelitian	33
4.7.1	Persiapan	33
4.7.2	Prosedur Penelitian	33
4.7.3	Data Penelitian	33
4.8	Analisa Data	34
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		
5.1	Jenis Kelamin	36
5.2	Terapi Antidiabetes yang Digunakan	37
5.3	Dosis Antidiabetes yang Digunakan	38
5.4	Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antidiabetes.....	38
5.5	Data Biaya Pengobatan Langsung	39
5.6	Analisis Efektivitas Biaya (CEA)	42
5.7.1	Analisis ACER	42
5.7.2	Perhitungan Efektivitas Antidiabetes.....	43
5.7.3	Analisis ICER.....	44
BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1	Pembahasan Hasil Penelitian	45
6.2	Implikasi Kefarmasian.....	51
6.3	Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB 7 PENUTUP		
7.1	Kesimpulan.....	53
7.2	Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....		xvii

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Dosis Monoterapi Golongan Sulfonylurea	12
Tabel 2.2 Dosis Monoterapi Golongan Glinid.....	13
Tabel 2.3 Dosis Monoterapi Golongan Biguanid	13
Tabel 2.4 Dosis Monoterapi Golongan Penghambat Alfa Oksidase	13
Tabel 2.5 Dosis Monoterapi Golongan Thiazolidinedione	14
Tabel 2.6 Dosis Kombinasi OAD.....	14
Tabel 2.7 Target Penatalaksanaan Diabetes Mellitus	17
Tabel 2.8 <i>Cost Effectiveness Grid</i>	21
Tabel 5.1 Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2.....	37
Tabel 5.2 Penggunaan Terapi Antidiabetes Pasien DM Tipe 2	38
Tabel 5.3 Dosis Antidiabetes yang Digunakan.....	38
Tabel 5.4 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antidiabetes	39
Tabel 5.5 Data Biaya Pengobatan Langsung.....	40
Tabel 5.6 Perhitungan ACER.....	42
Tabel 5.7 Perhitungan Efektivitas Antidiabetes	43
Tabel 5.8 Perhitungan ICER	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Algoritma Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 Tanpa Dekompensasi Metabolik	18
Gambar 2.2 Kuadran Penilaian ICER	22
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	27



DAFTAR LAMPIRAN

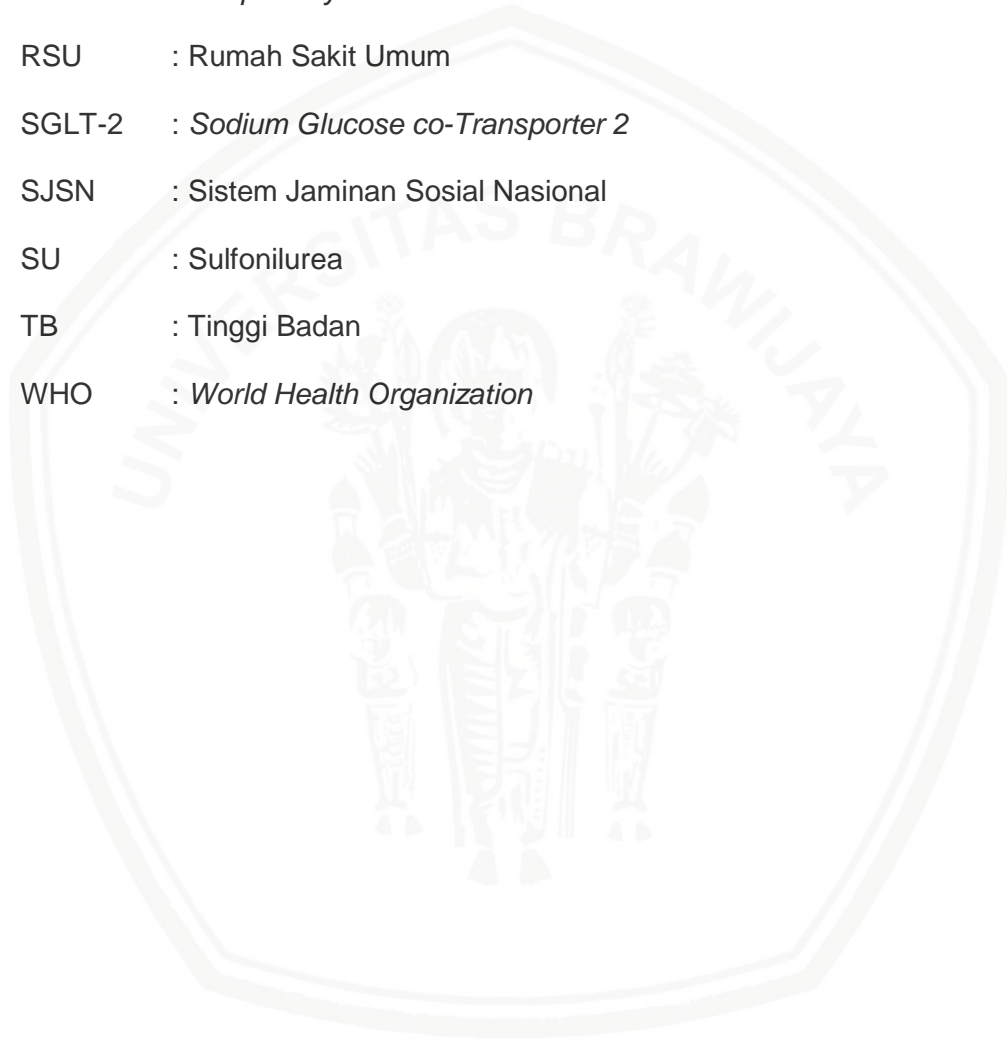
Lampiran 1. Lembar Keterangan Laik Etik	54
Lampiran 2. Lembar Perijinan RSUD Karsa Husada	55
Lampiran 3. Lembar Pengumpul Data	56
Lampiran 4. Data Demografi Pasien JKN	57
Lampiran 5. Data Pemeriksaan Laboratorium.....	58
Lampiran 6. Data Pengobatan Pasien	60
Lampiran 7. Data Biaya Medis Langsung Antidiabetes Insulin Monoterapi Selama 6 Bulan	62
Lampiran 8. Data Biaya Medis Langsung Antidiabetes Glimepiride- Metformin Selama 6 Bulan	63

DAFTAR SINGKATAN

ACER	: <i>Average Cost Effectiveness Ratio</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AHO	: Anti Hipoglikemik Oral
AMP	: Adenosin Mono Fosfat
BB	: Berat Badan
BPJS	: Badan Penyelenggara Jaminan Sosial
CBA	: <i>Cost Benefit Analysis</i>
CEA	: <i>Cost Effectiveness Analysis</i>
CER	: <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>
CMA	: <i>Cost Minimization Analysis</i>
CUA	: <i>Cost-Utility Analysis</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DPPIV	: <i>Dipeptidyl Peptidase Inhibitor IV</i>
GD2JPP	: Gula Darah Post Pandrial
GDP	: Gula Darah Puasa
HbA1c	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
HDL-C	: <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HR	: <i>Heart Rate</i>
ICER	: <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
JKN	: Jaminan Kesehatan Nasional
KRS	: Keluar Rumah Sakit
LDL-C	: <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>



MRS	: Masuk Rumah Sakit
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i> tipe 1
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PPAR- γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma</i>
RR	: <i>Respiratory rate</i>
RSU	: Rumah Sakit Umum
SGLT-2	: <i>Sodium Glucose co-Transporter 2</i>
SJSN	: Sistem Jaminan Sosial Nasional
SU	: Sulfonilurea
TB	: Tinggi Badan
WHO	: <i>World Health Organization</i>



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN
GLIMEPIRIDE-METFORMIN DENGAN INSULIN MONOTERAPI
PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 RAWAT JALAN
DI RSU KARSA HUSADAKOTA BATU
(Studi Dilakukan pada Pasien Peserta Program Jaminan Kesehatan
Nasional (JKN))**

Oleh:

Siti Hartinah Munawaroh

NIM 145070501111031

Telah diuji pada

Hari: Kamis

Tanggal: 26 Juli 2018

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji - I

Hananditia Rachma P., S.Farm.,M.Farm.Klin., Apt

NIP. 2009128512022001

Pembimbing-I/Penguji-II

Ratna Kurnia Illahi M.Pharm., Apt

NIP. 2013058412082001

Pembimbing-II/Penguji-III

Ayuk Lawuningtyas H., M.Farm., Apt.

NIP. 2012058806102001

Mengetahui,



Ketua Program Studi Farmasi

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si

NIP. 195408231981032001

ABSTRAK

Munawaroh, S. H., 2018. **Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Glimepiride-Metformin dengan Insulin Monoterapi pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Di RSUD Karsa Husada Kota Batu (Studi Dilakukan pada Pasien Peserta Program Jaminan Kesehatan Nasional)**. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ratna Kurnia Illahi, M.Pharm., Apt. (2) Ayuk Lawuningtyas Hariadini, M.Farm., Apt.

Salah satu terapi DM tipe 2 adalah glimepiride-metformin atau insulin tunggal. Pemilihan obat glimepiride-metformin dan insulin tunggal sebagai obat yang diteliti adalah untuk mengetahui efektivitas biaya kedua terapi tersebut sehingga dapat membantu dalam mempertimbangkan pemberian tambahan terapi insulin atau masih dapat dilanjutkan pemberian terapi glimepiride-metformin. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan efisiensi biaya dari penggunaan kombinasi glimepiride-metformin dan insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Karsa Husada Kota Batu dengan menggunakan analisis *cost-effectiveness*. Metode yang digunakan adalah observasional analitik dilihat dari perspektif asuransi kesehatan. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medis dan biaya pengobatan pasien. Jumlah sampel penelitian yaitu 24 pasien dengan rincian 9 pasien menggunakan glimepiride-metformin dan 15 pasien menggunakan insulin monoterapi. Metode analisis data yang digunakan adalah ACER dan ICER. Rata-rata total biaya medis langsung pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan glimepiride-metformin adalah Rp645.013,33, sedangkan untuk penggunaan insulin monoterapi adalah Rp1.688.394,67. Analisis ACER menunjukkan bahwa terapi glimepiride-metformin lebih *cost-effective* dibanding terapi insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Batu. Berdasarkan nilai ACER glimepiride-metformin menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih rendah. Analisis ICER menunjukkan bahwa terapi insulin monoterapi membutuhkan biaya tambahan sebesar Rp8.400,00 untuk secara efektif menurunkan persentase GDP 26,67% dan Rp161.726,95 untuk secara efektif menurunkan presentase GD2JPP 28,89%. Berdasarkan hasil analisis ACER dan ICER maka terapi glimepiride-metformin lebih *cost-effective* dibandingkan insulin monoterapi untuk pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu.

Kata kunci : diabetes mellitus tipe 2, glimepiride-metformin, insulin monoterapi, analisis ACER, analisis ICER.

ABSTRACT

Munawaroh, S. H., 2018. **Analysis of Cost-Effectiveness of Glimepiride-Metformin with Insulin Monotherapy on Patients Type 2 Diabetes Mellitus Outpatient RSU Karsa Husada Kota Batu (The Study Was Conducted on Patient Participants of National Health Insurance Program)**. Thesis, Pharmacy study program, Faculty of Medicine of Brawijaya University, the first supervisor Ratna Kurnia Illahi, M.Pharm., Apt. the second supervisor Ayuk Lawuningtyas Hariadini, M.Farm., Apt.

One of type 2 DM therapy is glimepiride-metformin or insulin monotherapy. Selection of glimepiride-metformin and an insulin as a drug which is studied to determine cost-effectiveness both of them, so it can help to decide giving insulin therapy or can continue to give Glimepiride-metformin. The study aimed to determine the effectiveness and cost efficiency of using glimepiride-metformin and insulin monotherapy combination in patients with type 2 diabetes mellitus at RSU Karsa Husada Kota Batu by using cost-effectiveness analysis. The method used is observational analytics seen from the perspective of health insurance. Retrospective data retrieval using medical record data and patient medical expenses. The sample data were 24 patients with details of 9 patients using glimepiride-metformin and 15 patients using monotherapy insulin. Data analysis method which is used for ACER and ICER. The average total direct medical costs of patients with type 2 diabetes mellitus using glimepiride-metformin was Rp645,013.33, whereas for the using of insulin monotherapy was Rp1.688,394.67. ACER analysis shows that glimepiride-metformin therapy is more cost-effective than monotherapy insulin therapy in patients with type 2 diabetes outpatients at RSU Karsa Husada Batu. Based on ICER value Glimepiride-metformin showed that higher effectiveness at a lower cost. ICER analysis showed that monotherapy insulin therapy required an additional cost of Rp8,400.00 to effectively reduce the percentage of GDP 26.67% and Rp161,726.95 to effectively produce 28.89% GD2JPP reduction percentage. Based on analytics result ACER and ICER Glimepiride-metformin are more cost-effectiveness than monotherapy insulin for type 2 diabetes mellitus outpatients at RSU Karsa Husada Batu.

Keyword: type 2 diabetes mellitus, glimepiride-metformin, monotherapy insulin, ACER analysis, ICER analysis.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia; disebabkan karena abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein; dan dapat menyebabkan komplikasi kronik seperti mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik. DM merupakan penyebab utama kebutaan pada dewasa umur 20 sampai 74 tahun, dan berperan dalam berkembangnya penyakit menjadi gagal ginjal terminal. Kurang lebih 67.000 orang mengalami amputasi ekstremitas bawah setiap tahunnya, dan 75% pasien meninggal dengan DM tipe 2 karena gangguan kardiovaskuler (Dipiro, *et al.*, 2005).

Prevalensi penyakit DM di dunia terus meningkat. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan International Diabetes Federation (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011). Data yang diperoleh dari Departemen Kesehatan dalam profil kesehatan Kota Batu pada tahun 2014 menyatakan bahwa penyakit diabetes mellitus termasuk dalam 15 besar pola penyakit terbanyak (Depkes, 2014).

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan

dengan obat. Dalam penatalaksanaan DM, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olahraga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005).

Menurut Undang–Undang Republik Indonesia nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan, setiap orang mempunyai hak yang sama dalam memperoleh akses atas sumber daya di bidang kesehatan dan memperoleh pelayanan kesehatan yang aman, bermutu, dan terjangkau. Sebaliknya, setiap orang juga mempunyai kewajiban turut serta dalam program jaminan kesehatan nasional. Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) adalah jaminan berupa perlindungan kesehatan agar peserta memperoleh manfaat pemeliharaan kesehatan & perlindungan dalam memenuhi kebutuhan dasar kesehatan yang diberikan kepada setiap orang yang telah membayar iuran atau iurannya dibayar oleh Pemerintah dengan tujuan untuk memenuhi kebutuhan dasar kesehatan masyarakat yang layak yang diberikan kepada setiap orang yang telah membayar iuran atau iurannya dibayar oleh Pemerintah (Gunawan dkk., 2017).

Adanya program asuransi BPJS ini membantu masyarakat untuk mengurangi biaya pengobatan di rumah sakit sehingga sekarang banyak pasien yang menggunakan layanan BPJS untuk membayar tagihan pelayanan di rumah sakit. Pelayanan kesehatan kepada peserta BPJS harus memperhatikan mutu pelayanan, berorientasi pada aspek keamanan pasien, efektivitas tindakan, kesesuaian kebutuhan pasien serta efisiensi biaya (Gunawan dkk., 2017).

Estimasi biaya penyakit (*cost of illness*) merupakan elemen penting dalam proses pengambilan keputusan dari penyakit kronis seperti diabetes melitus (Mateti *et al.*, 2013). Diabetes melitus akan meningkatkan beban ekonomi Indonesia mencapai lebih dari \$1,27 milyar pada tahun 2020 (Finkelstein *et al.*, 2014). Studi analisis efektifitas biaya sebagai salah satu metode dalam studi farmakoekonomi merupakan suatu penelitian untuk menemukan cara dalam meningkatkan efisiensi dan memobilisasi sumber dana dan dapat dipergunakan untuk membantu mengembangkan pemikiran-pemikiran khusus tanpa mengabaikan aspek-aspek sosial dari sektor kesehatan itu sendiri (Sulastomo, 2003).

Suatu *clinical trial* mendukung penggunaan kombinasi agen antidiabetik dengan mekanisme saling melengkapi yaitu sulfonilurea-metformin (Dailey, 2003; Rendell, 2004). Penggunaan sulfonilurea generasi ketiga seperti glimepiride menghasilkan efek farmakologi yang lebih bermanfaat dibandingkan dengan glibenklamide yang merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua. Kombinasi glimepiride-metformin membuktikan efek yang lebih menguntungkan dan aman untuk diabetes mellitus tipe 2 yang gagal dengan monoterapi agen oral antidiabetes (Ortiz *et al.*, 2004). Penelitian terbaru di Indonesia yaitu di Rumah Sakit Sitanala Jakarta disebutkan bahwa terapi kombinasi sulfonilurea-metformin memiliki *cost effectiveness* yang lebih tinggi dibandingkan dengan terapi sulfonilurea atau insulin monoterapi (Laelasari *et al.*, 2017).

Pemilihan obat Glimepiride-metformin dan insulin tunggal sebagai terapi yang dibandingkan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas biaya kedua obat tersebut sehingga dapat membantu dalam mempertimbangkan pemberian tambahan terapi insulin atau cukup hanya dengan terapi Glimepiride-

Metformin. Bila dalam menentukan terapi dilakukan dengan baik dan benar akan sangat menguntungkan bagi pasien dalam mencapai keberhasilan terapi, pembayaran tagihan pengobatan, serta kepatuhan terapi bagi pasien yang menjalankan terapi jangka panjang bahkan seumur hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas terapi dan efisiensi biaya penggunaan glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbandingan nilai efektifitas biaya dari penggunaan terapi glimepiride-metformin dibandingkan insulin monoterapi pada pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efektifitas biaya antara penggunaan glimepiride-metformin dibandingkan insulin monoterapi menggunakan metode *Cost Effectiveness Analysis* (CEA) pada pasien diabetes mellitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui efektifitas terapi antidiabetik glimepiride-metformin dan insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 melalui parameter GDP dan GD2JPP.
2. Mengetahui pilihan terapi yang biayanya paling rendah antara glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang diukur melalui biaya antidiabetik oral

dan insulin, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya tindakan tenaga medis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penelitian yaitu dapat dijadikan sebagai salah satu referensi perbandingan terapi antidiabetik glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi berdasarkan efektivitas terapi dan efisiensi biayanya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian yaitu dapat dijadikan sebagai pertimbangan bagi pembuat kebijakan baik pemerintah maupun tenaga kesehatan di rumah sakit, dokter, serta apoteker mengenai perbandingan penggunaan terapi antidiabetik glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan efektivitas dan efisiensi biayanya. Penelitian ini juga diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai terapi terbaik untuk diabetes mellitus tipe 2.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme yang dihubungkan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Triplitt *et al.*, 2005). Penyakit diabetes mellitus ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme makronutrien yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin (Buraerah, 2010). Ketidakmampuan insulin (*resistensi*) tersebut menyebabkan tingkat gula dalam darah meningkat karena tubuh tidak bisa secara efektif menggunakan insulin dan juga karena produksi insulin oleh pankreas tidak mencukupi. Diabetes tipe 2 identik dengan obesitas, kurangnya aktivitas gerak, peningkatan tekanan darah, gangguan pada jumlah lipid dan kecenderungan adanya trombosis, serta tingginya resiko kardiovaskuler. Diabetes tipe 2 juga berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler jangka panjang diikuti dengan berkurangnya kualitas dan harapan hidup pasien (NICE, 2015).

Onset diabetes mellitus tipe ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya asimtomatik. Adanya resistensi yang terjadi perlahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor glukosa berkurang. Penyakit DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi (Ndraha, 2014).

2.1.2 Etiologi Diabetes Mellitus

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes melitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan

penting pada mayoritas penderita diabetes melitus. Manifestasi klinis dari diabetes melitus terjadi jika lebih dari 90% sel-sel beta rusak. Pada diabetes melitus dalam bentuk yang lebih berat, sel-sel beta telah dirusak semuanya, sehingga terjadi insulinopenia dan semua kelainan metabolik yang berkaitan dengan defisiensi insulin (Price *et al.*, 2005).

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin maupun resistensi insulin. Ketika terjadi resistensi insulin, penggunaan insulin oleh jaringan terganggu, produksi glukosa hepatic meningkat dan menyebabkan terjadinya akumulasi berlebih glukosa dalam sirkulasi darah (hiperglikemia). Kondisi hiperglikemia menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin sebagai upaya untuk mengatasi resistensi insulin. Keadaan tersebut memicu terjadinya resistensi insulin (Dipiro, 2008).

Penderita diabetes tipe 2 juga dapat disebabkan oleh faktor genetik (riwayat keluarga). Penderita diabetes tipe 2 juga menunjukkan tingkat resistensi terhadap insulin yang berbeda-beda, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa basal hepatic. Selain itu, faktor lingkungan, seperti obesitas dan gaya hidup juga berkontribusi dalam perkembangan resistensi insulin. Hipertensi, dislipidemia, dan peningkatan PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor tipe 1) sering hadir pada penderita DM yang disebut dengan sindrom metabolik. Hal ini menyebabkan pasien DM tipe 2 berisiko tinggi terjadinya komplikasi makrovaskular (Dipiro, 2008).

Pasien dengan diabetes tipe 2 juga menunjukkan peningkatan produksi glukosa hepatic (glikogenolisis dan glukoneogenesis) yang dapat diamati oleh plasma puasa atau konsentrasi glukosa darah. Glukosa hepatic merupakan sumber utama glukosa dalam keadaan puasa. Namun, glukosa

hepatik tersebut berkontribusi terjadinya hiperglikemia post prandial. Glukagon yang diproduksi oleh sel alfa pankreas dapat menstimulasi terproduksi glukosa hepatik. Produksi tersebut dihambat oleh insulin. Pada pasien DM tipe 2, hiperglikemia post prandial disebabkan oleh penurunan ambilan glukosa dan meningkatnya produksi glukosa hepatik, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin menyebabkan kerusakan jaringan dan organ yang berkelanjutan (Adamo, 2011).

2.1.4 Gejala dan Diagnosis Diabetes Mellitus

Kriteria untuk diagnosis diabetes melitus antara lain: gula darah puasa $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL), konsentrasi gula darah acak $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) dan gula darah 2 jam $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) dengan beban 75 gram tes toleransi gula secara oral. Gejala diabetes melitus antara lain: polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan, dan koma diabetik (Kasper et al., 2005).

2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatnya kualitas hidup diabetisi (PERKENI, 2006). Pengobatan diabetes melitus secara garis besar dibagi menjadi dua, yaitu :

1. Penatalaksanaan non obat (non farmakologi) Perubahan pola hidup menunjukkan keefektifan dalam pencegahan atau penundaan onset dari diabetes melitus tipe 2, diantaranya adalah meningkatkan aktivitas fisik, diet sehat, menurunkan berat badan dan tidak merokok.
2. Penatalaksanaan dengan obat (farmakologi) Penatalaksanaan diabetes melitus dengan obat (farmakologi) ada 2, yaitu menggunakan antidiabetik oral dan insulin.

2.1.5.1 Antidiabetik oral

Sesuai dengan Konsensus PERKENI 2015, bila modifikasi gaya hidup tidak dapat mencapai kendali glikemik yang optimal, diperlukan terapi farmakologis untuk mencapai target HbA1c. Beberapa golongan AHO yang ada di Indonesia saat ini adalah *insulinsecretagogue* (sulfonilurea, glinid), *insulinsensitizer* (biguanid, tiazolidindion), penghambat absorpsi glukosa di saluran cerna (acarbose), penghambat dipeptidyl peptidase IV/DPPIV (sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, vildagliptin), dan penghambat sodium glucose co-transporter 2/ SGLT-2 (dapagliflozin) (Korytkowski MT, 2004).

a) Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan pemacu sekresi insulin (insulin secretagogue) yang memiliki struktur yang sama yaitu cincin benzena dan sulfonilurea. SU generasi pertama memiliki substitusi hidrofilik polar yang relatif kecil, sedangkan SU generasi kedua memiliki substitusi lipofilik non polar yang besar sehingga lebih mudah berpenetrasi ke membran sel dan menghasilkan potensi yang lebih baik (Basit *et al.*, 2012).

SU generasi pertama diantaranya adalah klorpropamid kerja panjang, tolbutamid, tolazamid, dan asetoheksamid. SU generasi kedua terdiri dari gliburid (glibenklamid), glipzid, glikuidon, dan glimepirid. Glimepirid merupakan SU generasi kedua terbaru dan kadang dikelompokkan sebagai generasi ketiga karena memiliki ujung rantai senyawa yang lebih besar dibandingkan SU generasi kedua. Pergerakan ikatan reseptor glimepirid berbeda dengan glibenklamid. Ikatan glimepirid pada reseptor sel beta terjadi lebih cepat, dengan disosiasi yang lebih cepat juga (Kabadi UM., 2004).

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan

sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan faal ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang (PERKENI, 2006).

b) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu: repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati (PERKENI, 2006).

c) Biguanid

Metformin adalah antihiperqlikemia bukan hipoglikemia. Metformin tidak menyebabkan pelepasan insulin dari pankreas dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin tidak ada efek yang signifikan pada sekresi glukagon, kortisol, hormone pertumbuhan atau somatostatin. Metformin menurunkan kadar glukosa dengan menurunkan produksi glukosa di hepar dan menaikkan aksi insulin di otot dan jaringan lemak. Pada kadar molekuler, aksi ini diperantarai sedikit bagian oleh aktivasi sel kinase AMP yang diaktifkan oleh protein kinase (AMP kinase). Mekanisme dimana metformin menurunkan produksi glukosa di hepar adalah kontroversial, tapi banyak data yang menunjukkan efek menurunkan glukoneogenesis. Metformin juga dapat menurunkan plasma glukosa dengan menurunkan absorpsi

glukosa dari usus besar, tapi aksi ini tidak menunjukkan efek klinis (Davis, 2006).

d) Thiazolidinedione

Thiazolidinedione (rosiglitazon dan pioglitazon) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*(PPAR- γ), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Thiazolidinedion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung klas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan thiazolidinedion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala (PERKENI, 2006).

e) Penghambat enzim α -glukosidase

Mekanisme kerja penghambat enzim α -glikosidase adalah dengan menghambat enzim-enzim yang ada di usus halus seperti maltase, sukrosa, glukamilase. Penghambatan enzim-enzim tersebut akan mencegah terjadinya pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks (Triplitt et al. 2005).

Dosis terapi OAD yang disarankan oleh PERKENI (2015) dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.1 Dosis Monoterapi Golongan Sulfonylurea

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Glibenklamid	Condiabet	5	2.5-20
	Glidanil	5	
	Harmida	2.5-5	
	Renabetic	5	
	Daonil	5	
	Gluconic	5	
	Padonil	5	
Glipizid	Glucotrol	5.0-10	5.0-20
Gliclazide	Diamicron MR	30-60	30-120
	Diamicron	80	40-320
	Glucored	80	
	Linodiab	80	
	Pedab	80	
	Glikamel	80	
	Glukolos	80	
	Meltika	80	
	Glicab	80	
Glyquidone	Glurenorm	30	15-120
Glimepiride	Actaryl	1-2-3-4	1-8.0
	Amaryl	1-2-3-4	
	Diaglime	1-2-3-4	
	Gluvas	1-2-3-4	
	Matrix	1-2-3-4	
	Pimaryl	2.0-3.0	
	Simryl	2.0-3	
	Versibet	1-2-3.0	
	Amadiab	1-2-3-4	
	Anpiride	1-2-3-4	
	Glimetic	2	
	Mapryl	1-2.0	
	Paride	1-2.0	
	Relide	2-4.0	
Velacom 2/ Velacom 3	2-3.0		

Tabel 2.2 Dosis Monoterapi Golongan Glinid

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Repaglinide	Dexanome	0.5-1-2	1-16.0
Nateglinide	Starlix	60-120	180-360

Tabel 2.3 Dosis Monoterapi Golongan Biguanid

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Metformin	Adecco	500	500-3000
	Efomet	500-850	
	Formell	500-850	
	Gludepatic	500	
	Gradiab	500-850	
	Methpar	500	
	Zendiab	500	
	Diafac	500	
	Forbetes	500-850	
	Glucopahage	500-850-1000	
	Glucotika	500-850	
	Glufor	500-850	
	Glunor	500-850	
	Heskopaq	500-850	
	Nevox	500	
Glumin	500		
Metformin XR	macrophage XR	500-750	500-2000
	glumin XR	500-750	
	Glunor XR	500	
	Nevox XR	500	

Tabel 2.4 Dosis Monoterapi Golongan Penghambat alfa oksidase

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Acarbose	Acrios	50-100	100-300
	Glubose		
	Eclid		
	Glucobay		

Tabel 2.5 Dosis Monoterapi Golongan Thiazolidinedione

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Pioglitazone	Actos	15-30	15-45
	Gliabetes	30	
	Prabetic	15-30	
	Deculin	15-30	
	Pionix	15-30	

Tabel 2.6 Dosis Kombinasi OAD

Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)
Glibenklamid-Metformin	Glucovance	1,25/250	Mengatur dosis maksimum masing-masing komponen
		2,5/500	
		5/500	
Glimpiride-Metformin	Amaryl M	1/250	
		2/500	
Pioglitazone-Metformin	Pionix-M	15/500	
		15/850	
Sitagliptin-Metformin	Janumet	15/850	
		50/50	
		50/850	
Vidagliptin-Metformin	Galvusmet	50/1000	
		50/500	
		50/850	
Saxagliptin-Metformin	Kombiglyze XR	5/500	
Linagliptin-Metformin	Trajenta Dua	2.5/500	
		2.5/850	
		2.5/1000	

2.1.5.2 Insulin

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas akan langsung diinfuskan ke dalam hati melalui vena porta, yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Efek kerja insulin yang

sudah sangat dikenal adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya glukosa darah akan meningkat dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi (PERKENI, 2006).

Berdasarkan lama kerja, insulin dibagi menjadi empat jenis, yaitu insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*), insulin kerja pendek (*short acting insulin*), insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*), insulin kerja panjang (*long acting insulin*) (PERKENI, 2006).

a) Insulin kerja pendek

Insulin kerja pendek (*short acting insulin*) digunakan pada waktu makan dengan onset 30 menit dan bekerja maksimal dalam 2 hingga 3 jam. Efek Insulin ini dapat bertahan hingga 6 jam. Insulin Neutral Protamine Hagedorn (NPH) harus di-*resuspensi* (mengaduknya perlahan dengan memutar pen) sebelum digunakan. Contoh insulin kerja pendek yaitu Humulin R; Novolin R; dan, untuk pompa insulin, Velosulin, hanya Humulin R yang tersedia di Indonesia (Afifah, 2016).

b) Insulin kerja cepat

Insulin kerja cepat (*rapid acting*) digunakan pada waktu makan. Insulin ini mulai bekerja dalam 15 menit dan bekerja maksimal dalam sekitar 1 jam. Efeknya dapat bertahan hingga 4 jam. Contoh insulin kerja cepat adalah glulisine, lispro, dan aspart, semua produk belum tersedia di Indonesia (Afifah, 2016).

c) Insulin kerja menengah

Insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*) digunakan sehari sekali. Bekerja maksimal 4 hingga 8 jam setelah injeksi dan

efeknya bertahan hingga 18 jam. Jika diinjeksikan sebelum tidur, insulin akan bekerja maksimal pada dini hari, yaitu saat insulin paling dibutuhkan. Contoh insulin kerja menengah yaitu NPH, Humulin N, dan Novolin N, hanya Humulin N yang tersedia di Indonesia (Afifah, 2016).

d) Insulin kerja panjang

Menurunkan kadar glukosa secara bertahap dengan efek dapat bertahan hingga 24 jam. Contoh insulin kerja panjang adalah detemir (Levemir) dan glargine (Lantus), kedua produk tersedia di Indonesia (Afifah, 2016).

Pemberian terapi Insulin juga diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Insulin diperlukan pada keadaan tertentu seperti berikut (PERKENI, 2015):

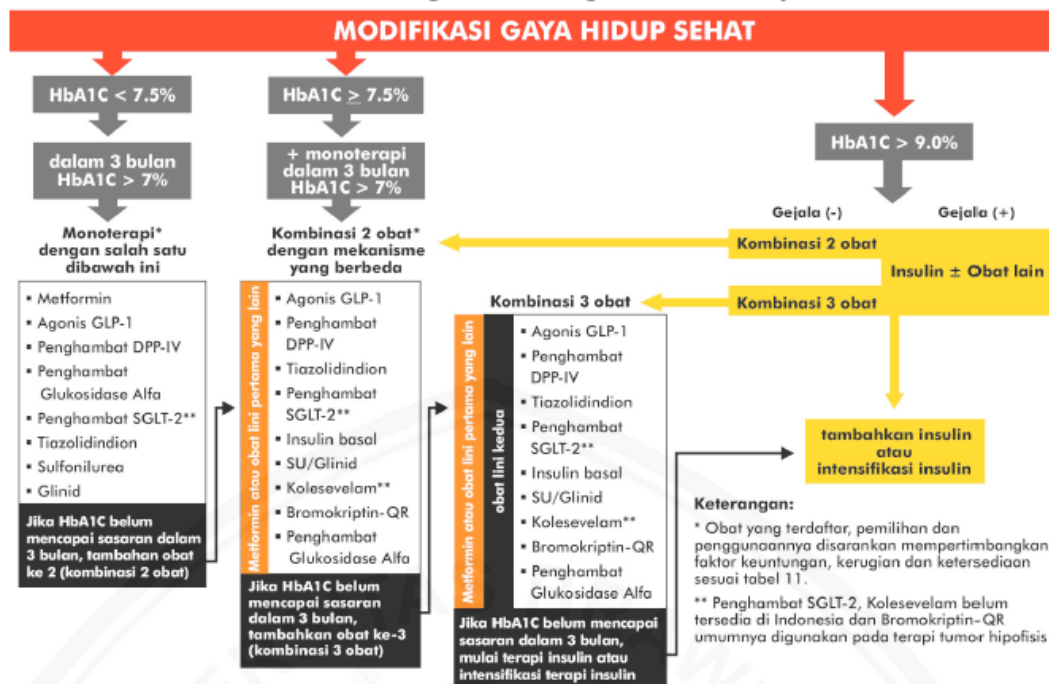
- a) HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolic
- b) penurunan berat badan yang cepat
- c) hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- d) krisis hiperglikemia
- e) gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- f) stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- g) kehamilan dengan DM/Diabetes mellitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan
- h) gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- i) kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- j) kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes mellitus.

Tabel 2.7 Target Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (ADA, 2007)

Parameter	Kadar ideal yang diharapkan
Kadar glukosa darah puasa	<90-130 mg/dL
Kadar glukosa plasma puasa	<180 mg/dL
HbA1c	<7,0%
Tekanan darah	<130/80 mmHg
LDL-C	<100 mg/dL
Trigliserida	<150 mg/dL
HDL-C	Laki-laki >40 mg/dL Wanita >50 mg/dL

Algoritma pengobatan DM tipe 2 yaitu bila obat monoterapi tidak bisa mencapai target HbA1C<7,5% dalam waktu 3 bulan maka terapi ditingkatkan menjadi kombinasi 2 macam obat, yang terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda, dan apabila HbA1C sejak awal $\geq 9\%$ maka bisa langsung diberikan kombinasi 2 macam obat seperti tersebut diatas, kemudian bila dengan kombinasi 2 macam obat tidak mencapai target kendali, maka diberikan kombinasi 3 macam obat PERKENI (2015). Algoritma pengobatan Diabetes Mellitus tipe 2 tanpa dekompensasi metabolik dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Algoritma pengobatan DM Tipe 2 Tanpa Dekompensasi Metabolik (PERKENI, 2015)

Penjelasan untuk algoritme Pengelolaan DM Tipe-2 (PERKENI, 2015):

- 1.) Daftar obat dalam algoritme bukan menunjukkan urutan pilihan. Pilihan obat tetap harus mempertimbangkan tentang keamanan, efektifitas, penerimaan pasien, ketersediaan dan harga (tabel-11). Dengan demikian pemilihan harus didasarkan pada kebutuhan/kepentingan penyandang DM secara perseorangan (individualisasi).
- 2.) Untuk penderita DM Tipe -2 dengan HbA1C <7.5% maka pengobatan non farmakologis dengan modifikasi gaya hidup sehat dengan evaluasi HbA1C 3 bulan, bila HbA1C tidak mencapai target < 7% maka dilanjutkan dengan monoterapi oral.
- 3.) Untuk penderita DM Tipe-2 dengan HbA1C 7.5%-<9.0% diberikan modifikasi gaya hidup sehat ditambah monoterapi oral. Dalam memilih

- obat perlu dipertimbangkan keamanan (hipoglikemi, pengaruh terhadap jantung), efektivitas, ketersediaan, toleransi pasien dan harga.
- 4.) Bila obat monoterapi tidak bisa mencapai target HbA1C < 7% dalam waktu 3 bulan maka terapi ditingkatkan menjadi kombinasi 2 macam obat, yang terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama di tambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.
 - 5.) Bila HbA1C sejak awal $\geq 9\%$ maka bisa langsung diberikan kombinasi 2 macam obat seperti tersebut diatas.
 - 6.) Bila dengan kombinasi 2 macam obat tidak mencapai target kendali, maka diberikan kombinasi 3 macam obat .
 - 7.) Bila dengan kombinasi 3 macam obat masih belum mencapai target maka langkah berikutnya adalah pengobatan Insulin basal plus/bolus atau premix
 - 8.) Bila penderita datang dalam keadaan awal HbA1C $\geq 10.0\%$ atau Glukosa darah sewaktu ≥ 300 mg/dl dengan gejala metabolik, maka pengobatan langsung dengan:
 - a. metformin + insulin basal + insulin prandial atau
 - b. metformin + insulin basal + GLP-1 RA

2.2 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah ilmu yang mengukur biaya dan hasil yang diperoleh dihubungkan dengan penggunaan obat dalam perawatan kesehatan. Analisis farmakoekonomi menggambarkan dan menganalisa biaya obat untuk sistem perawatan kesehatan. Studi farmakoekonomi dirancang untuk menjamin bahwa bahan-bahan perawatan kesehatan digunakan paling efisien dan ekonomis (Orion, 1997). Empat jenis evaluasi ekonomi yang telah dikenal adalah

Cost Minimization Analysis (CMA), *Cost-Effectiveness Analysis (CEA)*, *Cost-Benefit Analysis (CBA)*, dan *Cost-Utility Analysis (CUA)* (Trisnantoro, 2005).

Analisis *Cost-Effectiveness* merupakan salah satu cara untuk memilih dan menilai program yang terbaik bila terdapat beberapa program yang berbeda dengan tujuan yang sama tersedia untuk dipilih. Kriteria penilaian program mana yang akan dipilih adalah berdasarkan *discounted unit cost* dari masing-masing alternatif program sehingga program yang mempunyai *discounted unit cost* terendah yang akan dipilih oleh para analis untuk mengambil keputusan (Tjiptoherianto dan Soesetyo, 1994).

Dalam menganalisis suatu penyakit, analisis *cost-effectiveness* berdasarkan pada perbandingan antara biaya suatu program pemberantasan tertentu dan akibat dari program tersebut dalam bentuk perkiraan dari kematian dan kasus yang bisa dicegah. Contoh sederhana, program A dengan biaya US \$ 25.000 dapat menyelamatkan 100 orang penderita. Sehingga *unit cost*nya atau *CE ration*nya US \$ 250/ *life*. Sedangkan dengan biaya yang sama, program B hanya dapat menyelamatkan 15 orang penderita, berarti *unit cost*nya atau *CE ration*nya mencapai \$ 1,677/ *life*. Dalam hal ini jelaslah bahwa program A yang akan dipilih karena lebih efektif daripada program B (Tjiptoherianto dan Soesetyo, 1994).

Aplikasi dari CEA misalnya dua obat atau lebih digunakan untuk mengobati suatu indikasi yang sama tapi *cost* dan efikasi berbeda. Analisis *cost effectiveness* mengkonversi *cost* dan *benefit* (efikasi) ke dalam rasio pada obat yang dibandingkan. Hasil CEA dipresentasikan dalam bentuk rasio, yaitu bisa *Average Cost Effectiveness Ratio (ACER)* atau dalam *Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)*. ACER menggambarkan total biaya dari program atau intervensi dibagi dengan luaran klinik, yang dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Dipiro *et al.*, 2005):

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya Perawatan Kesehatan (\$)}}{\text{Efektivitas (\%)}}$$

Cost-effectiveness grid dapat digunakan untuk menggambarkan *cost-effectiveness* seperti tabel 2.1 di bawah ini:

Tabel 2.2 Cost-effectiveness Grid (Rascati, 2009)

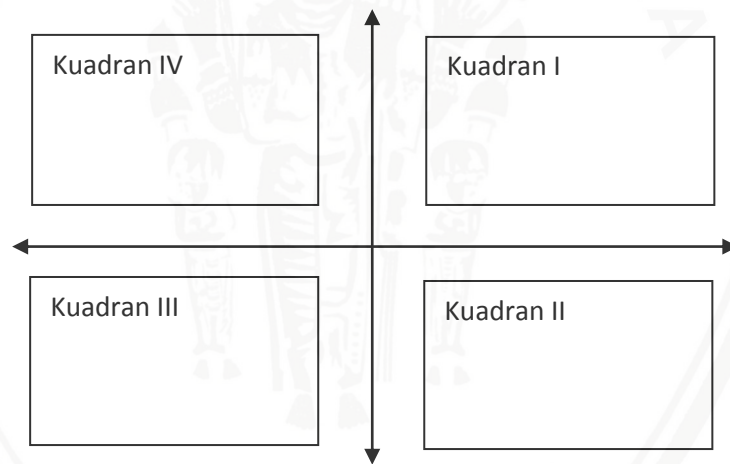
Cost - Effectiveness	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas Lebih Rendah	A Perhitungan ICER	B	C <i>Dominated</i>
Efektivitas Sama	D	E <i>Arbitrary</i>	F
Efektivitas Lebih Tinggi	G	H	I Perhitungan ICER

Sel G menunjukkan suatu terapi yang lebih efektif dengan lebih murah. Sel H menunjukkan terapi lebih efektif dengan biaya sama, sedangkan sel D menunjukkan terapi dengan efektivitas sama dengan biaya lebih murah. Sel G, HD tersebut menunjukkan terapi yang *cost-effective*. Sel B,C dan sel F menunjukkan pilihan terapi yang tidak *cost-effective*. Sel C menunjukkan pilihan terapi yang kurang efektif dengan biaya lebih mahal. Sel F menunjukkan terapi dengan efektivitas sama tetapi harganya lebih mahal, sedangkan sel C menunjukkan terapi yang kurang efektif dengan biaya sama. Terdapat tiga kemungkinan dari suatu obat baru, lebih mahal tetapi lebih efektif (sel I), lebih murah tetapi kurang efektif (sel A), atau dengan biaya dan efektivitas yang sama dengan obat standar (sel E). Faktor lain perlu dipertimbangkan jika suatu obat termasuk sel E, sedangkan sel A dan I perlu dilakukan perhitungan ICER untuk

menentukan tambahan biaya setiap tambahan unit efektivitas terapi (Andayani, 2013)

Hasil perhitungan efektivitas kemudian diinterpretasikan ke dalam empat kuadran yaitu:

1. Kuadran I dengan kategori efektivitas tinggi dengan harga yang tinggi (nilai biaya sebanding dengan efektivitas yang diperoleh).
2. Kuadran II dengan kategori biaya minimal memperoleh efektivitas tinggi (efektivitas biaya yang tinggi).
3. Kuadran III dengan kategori efektivitas tinggi dengan harga yang tinggi dengan nilai negative.
4. Kuadran IV dengan biaya tinggi tetapi efektivitas rendah nilai pada kuadran ini tidak menjadi rekomendasi hasil intervensi).



Gambar 2.2 Kuadran Penilaian ICER (Faridah, et al, 2016)

ICER digunakan untuk mendeterminasikan biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi dibandingkan terapi yang paling baik, yang dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Dipiro *et al.*, 2005):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya A (\$)} - \text{Biaya B (\$)}}{\text{Efek A (\%)} - \text{Efek B (\%)}}$$

2.3 Rumah Sakit

Definisi Rumah Sakit Menurut Undang-Undang Republik Indonesia No.44 Tahun 2009 Tentang Rumah Sakit, rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perseorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Rumah sakit adalah suatu lembaga komunitas yang merupakan instrument masyarakat yang menjadi titik fokus untuk mengkoordinasikan dan menghantarkan pelayanan kesehatan kepada komunitasnya. Berdasarkan hal tersebut, rumah sakit dapat dipandang sebagai suatu struktur terorganisasi yang menggabungkan bersama-sama semua profesi kesehatan, fasilitas diagnostik dan terapi, alat, dan perbekalan serta fasilitas fisik ke dalam suatu sistem terkoordinasi untuk penghantaran pelayanan kesehatan bagi masyarakat (Siregar, 2003).

2.4 Unit Rawat Jalan

Unit rawat jalan adalah unit pelayanan medik yang meliputi upaya pelayanan kepada pasien untuk observasi, diagnosis, pengobatan dan rehabilitasi medik dan pelayanan kesehatan lainnya tanpa tinggal di ruang rawat inap. Bagian ini diperuntukkan bagi pasien yang mengalami penyakit dengan tingkat kegawatan yang ringan dan sedang, tanpa harus membutuhkan penanganan medik secara intensif di ruang rawat inap (Wijono, 2000).

2.5 Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)

2.5.1 Pengertian Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)

Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) yang dikembangkan di Indonesia merupakan bagian dari Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN). Sistem Jaminan Sosial Nasional ini diselenggarakan melalui mekanisme Asuransi Kesehatan Sosial yang bersifat wajib (mandatory) berdasarkan Undang-Undang No.40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional. Tujuannya adalah agar semua penduduk Indonesia terlindungi dalam sistem asuransi, sehingga mereka dapat memenuhi kebutuhan dasar kesehatan masyarakat yang layak (Kemenkes-RI, 2014).

2.5.2 Prinsip Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)

Penyelenggaraan Jaminan Kesehatan Nasional mengacu pada prinsip-prinsip Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN) seperti yang dijelaskan dalam Undang-undang nomor 40 Tahun 2004 tentang SJSN adalah sebagai berikut:

2.2 Prinsip kegotongroyongan

Prinsip kegotongroyongan adalah prinsip kebersamaan yang berarti peserta yang mampu dapat membantu peserta yang kurang mampu, peserta yang sehat membantu yang sakit atau beresiko tinggi. Hal ini dapat terwujud karena kepersertaan SJSN yang bersifat wajib dan pembayaran iuran sesuai dengan tingkat gaji, upah, dan penghasilan sehingga dapat terwujud keadilan sosial bagi seluruh rakyat Indonesia.

2.3 Prinsip nirlaba

Pengelolaan dana amanat oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) adalah nirlaba bukan untuk mencari laba (*for*

profit oriented). Sebaliknya, tujuan utama adalah untuk memenuhi sebesar-besarnya kepentingan peserta. Dana yang dikumpulkan dari masyarakat adalah dana amanat, sehingga hasil pengembangannya, akan di manfaatkan sebesar-besarnya untuk kepentingan seluruh peserta.

2.4 Prinsip keterbukaan

Prinsip keterbukaan yang dimaksud adalah prinsip untuk mempermudah akses informasi yang lengkap, benar, dan jelas bagi setiap peserta.

2.5 Prinsip kehati-hatian

Prinsip kehati-hatian adalah prinsip pengelolaan dana yang berasal dari iuran peserta secara cermat, teliti, aman, dan tertib.

2.6 Prinsip akuntabilitas

Prinsip akuntabilitas maksudnya adalah prinsip pelaksanaan program dan pengelolaan keuangan yang akurat dan dapat dipertanggung jawabkan.

2.7 Prinsip portabilitas

Prinsip portabilitas jaminan sosial dimaksudkan untuk memberikan jaminan yang berkelanjutan kepada peserta meskipun peserta berpindah pekerjaan atau tempat tinggal dalam wilayah Negara Kesatuan Republik Indonesia.

2.8 Prinsip kepersertaan wajib

Kepersertaan wajib dimaksudkan agar seluruh rakyat menjadi peserta sehingga dapat terlindungi. Meskipun kepersertaan bersifat wajib bagi seluruh rakyat, penerapannya tetap disesuaikan dengan kemampuan ekonomi rakyat dan pemerintah serta kelayakan penyelenggaraan program yang semuanya dilakukan secara

bertahap. Tahapan pertama dimulai dari pekerja di sektor formal, bersamaan dengan itu sektor informal dapat menjadi peserta secara mandiri, sehingga pada akhirnya Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN) dapat mencakup seluruh rakyat.

2.9 Prinsip dana amanat

Dana yang terkumpul dari iuran peserta merupakan dana titipan kepada badan-badan penyelenggara untuk dikelola sebaik-baiknya dalam rangka mengoptimalkan dana tersebut untuk digunakan sebesar-besarnya bagi kepentingan dan kesejahteraan peserta.

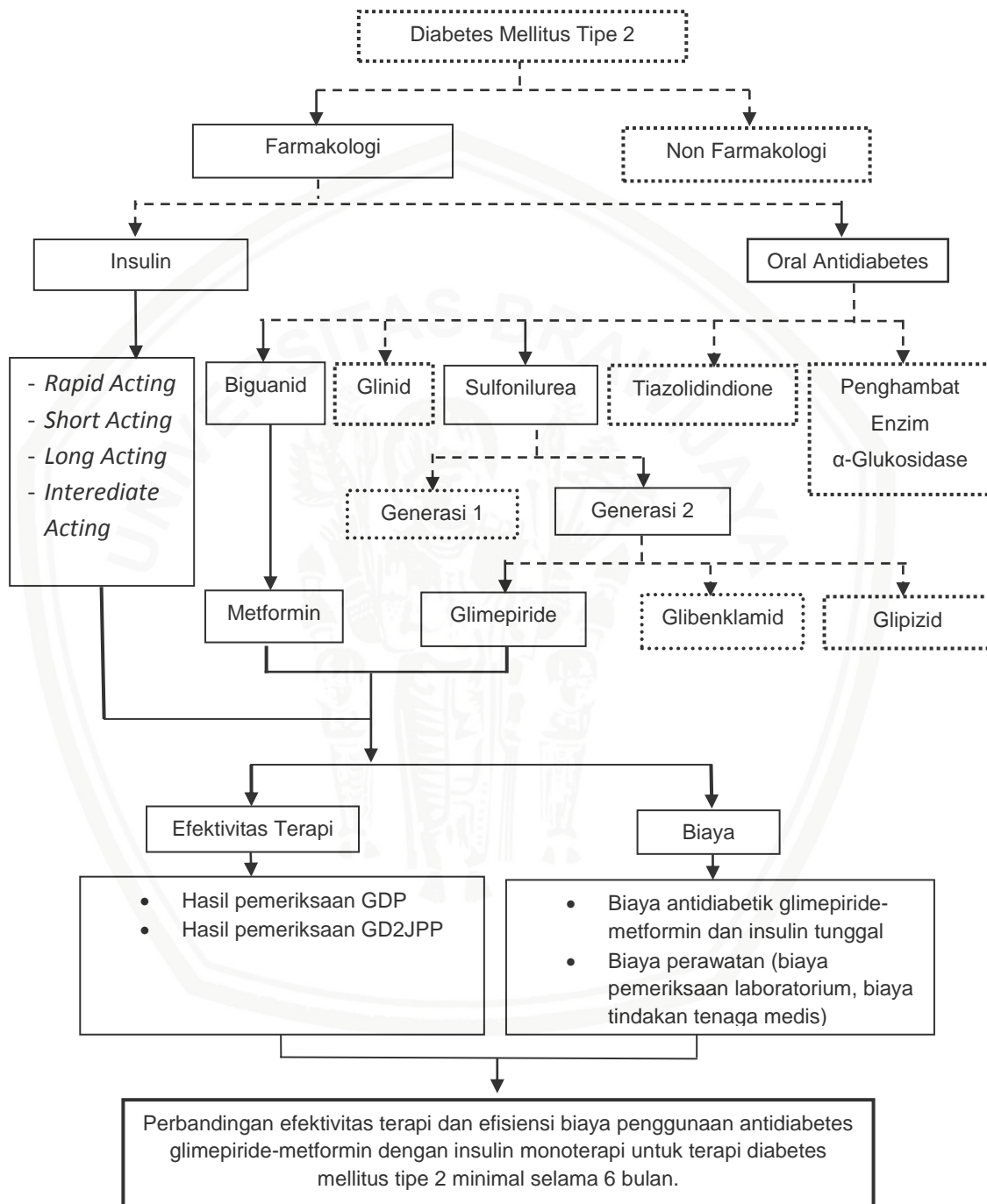
2.10 Prinsip hasil pengelolaan dana jaminan sosial

Prinsip yang dimaksud adalah prinsip pengelolaan hasil berupa keuntungan dari pemegang saham yang dipergunakan seluruhnya untuk pengembangan program dan untuk sebesar-besarnya kepentingan peserta jaminan sosial.

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :



: Variabel yang tidak diteliti



: Kaitan yang tidak diteliti



: Variabel yang diteliti



: Kaitan yang diteliti



: Variabel utama yang diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Manajemen terapi diabetes mellitus tipe 2 meliputi terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Pilihan terapi antidiabetik yang dapat digunakan yaitu insulin dan oral antidiabetes. Insulin terdiri dari empat jenis yaitu *rapid acting*, *short acting*, *long acting*, dan *intermediate acting*, sedangkan antidiabetik oral terdiri dari golongan sulfonilurea, biguanid, glinid, tiazolidindione, dan penghambat enzim α -glukosidase. Antidiabetik yang akan diteliti adalah glimepiride-metformin dan kombinasi insulin monoterapi (semua jenis insulin). Penelitian ini akan melihat dan membandingkan efektivitas terapi dan efisiensi biaya dari penggunaan kombinasi antidiabetik oral dan insulin serta parameter yang akan digunakan untuk melihat efektivitas terapi adalah hasil pemeriksaan GDP (Gula Darah Puasa) dan GD2JPP (Gula Darah 2 Jam *Post Pandrial*). Parameter yang digunakan untuk melihat efisiensi biaya adalah biaya antidiabetes yang digunakan dan biaya perawatan (biaya pemeriksaan laboratorium, biaya tindakan tenaga medis). Hasil penelitian ini berupa perbandingan terapi antidiabetik oral glimepiride-metformin dan insulin monoterapi yang lebih efektif dan efisien untuk digunakan pada terapi diabetes mellitus tipe 2 minimal selama 6 bulan.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efektivitas biaya (*cost effectiveness*) antara glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, yaitu analisis efektivitas biaya antara penggunaan glimepirid-metformin dibandingkan dengan insulin monoterapi menggunakan perspektif asuransi kesehatan. Pengambilan data diambil dengan cara retrospektif menggunakan data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan peserta program JKN yang menerima pengobatan glimepirid-metformin atau insulin monoterapi minimal selama 6 bulan.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Karsa Husada Kota Batu yang menerima pengobatan glimepirid-metformin atau insulin monoterapi selama enam bulan.

4.2.2 Sampel

Metode penarikan sampel pasien pada penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik *total sampling* yaitu teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi. Alasan penggunaan teknik *total sampling* adalah sebab apabila jumlah populasi kurang dari 100 maka seluruh populasi dapat dijadikan sampel penelitian (Sugiyono, 2007).

Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat jalan yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 di RSUD Karsa Husada Kota Batu yang

menerima pengobatan glimepirid-metformin atau insulin monoterapi minimal selama enam bulan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan terapi antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi (insulin kerja cepat, pendek, menengah, atau panjang) minimal selama 6 bulan.
- b. Pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan yang merupakan peserta program JKN.
- c. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan terapi antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi minimal selama 6 bulandengan data medis yang lengkap, meliputi nomor rekam medis, nama pasien, jenis kelamin, usia, status pasien (asuransi JKN), nilai GDP, nilai GD2JPP, dosis obat, cara pemberian, interval pemberian, durasi terapi, biaya antidibetik, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya tindakan tenaga medis.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan data medis yang tidak lengkap, hilang, dan tidak terbaca.
- b. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang diberikan monoterapi oral antidiabetik , insulin kombinasi oral antidiabetik atau antidiabetik oral tunggal.
- c. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang mendapatkan perubahan terapi antidiabetik oraldalam kurun waktu enam bulan.
- d. Pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat inap dan/atau pasien yang bukan peserta program JKN.
- e. Pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan yang menerima terapi glimepiride-metformin atau insulin monoterapi kurang dari 6 bulan.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Terikat

Variable terikat pada penelitian ini adalah efektivitas terapi dan efisiensi biaya yang dihitung dengan rasio ACER dan ICER.

4.3.2 Variabel Bebas

Variable bebas pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Luaran terapi berupa nilai GDP dan GD2JPP pada setiap kali pasien melakukan cek laboratorium.
2. Biaya langsung medis yang meliputi biaya antidiabetik oral, biaya pemeriksaan laboratorium, serta biaya tindakan medis.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medis instalasi rawat jalan serta bagian keuangan RSUD Karsa Husada Kota Batu dan berlangsung pada bulan Mei-Juli 2018.

4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah lembar pengumpul data untuk mencatat data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien yang menerima glimepiride-metformin atau insulin monoterapi selama minimal 6 bulan.

4.6 Definisi Istilah/Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien DM adalah seseorang yang telah didiagnosa diabetes mellitus tipe 2 dan berobat di RSUD Karsa Husada Kota Batu.

2. Nilai GDP (Gula Darah Puasa) dan GD2JPP (Gula Darah 2 Jam *Post Prandial*) merupakan data laboratorium yang digunakan untuk menentukan diagnosis penyakit diabetes mellitus tipe 2.
3. Terapi antidiabetik pada pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 menggunakan terapi kombinasi glimepiride-metformin atau insulin monoterapi (insulin kerja cepat, pendek, menengah, dan panjang).
4. Analisis *Cost-Effectiveness* (CEA) adalah metode analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi dan efisiensi biaya pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi. Cara pengukuran pada analisis CEA adalah dengan membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan efektivitas terapi yang didapatkan.
5. Biaya pengobatan adalah sejumlah biaya yang dibayarkan oleh pasien atau keluarga pasien melalui asuransi kesehatan (JKN) meliputi biaya obat, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya tindakan tenaga medis.
6. Pasien peserta program JKN adalah seluruh pasien yang berobat ke RSUD Karsa Husada yang melakukan pembayaran menggunakan sistem asuransi dari program JKN.
7. Pasien rawat jalan adalah pasien DM tipe 2 yang mendapatkan pelayanan medis untuk tujuan pengobatan atau pelayanan kesehatan lainnya tanpa mengharuskan pasien tersebut menginap di rumah sakit RSUD Karsa Husada.

4.7 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data

4.7.1 Persiapan

Penelitian dapat dilakukan setelah mendapatkan persetujuan penelitian (*ethical clearance*) dari Komisi Etik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.7.2 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini adalah:

1. Peneliti datang ke rumah sakit.
2. Peneliti menjelaskan maksud dan tujuan dari penelitian,
3. Meminta ijin kepada pihak terkait untuk melakukan penelitian.
4. Melakukan pencatatan rekam medis dan data biaya pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang sudah mendapatkan terapi antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi selama enam bulan dengan menggunakan lembar pengumpuldata.
5. Data yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan perhitungan ACER dan ICER untuk mengetahui efektivitas terapi dan efisiensi biaya.

4.7.3 Data Penelitian

Data yang diperlukan untuk penelitian ini adalah:

1. Data identitas pasien meliputi nomor rekam medis, nama pasien, jenis kelamin, usia, dan status pasien (umum/asuransi).
2. Data laboratorium meliputi nilai GDP dan GD2JPP.
3. Data penggunaan antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi meliputi dosis, cara pemberian, interval pemberian, dan durasi terapi.

4. Data mengenai biaya meliputi biaya antidibetik dan biaya perawatan (biaya pemeriksaan laboratorium, biaya tindakan tenaga medis).

4.8 Analisis Data/Pengolahan Data

Data penelitian yang telah diperoleh kemudian diolah sehingga didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Persentase rata-rata penurunan nilai GDP dan GD2JPP selama 6 bulan.
2. Efektifitas penggunaan obat glimepiride-metformin dan insulin selama enam bulan terapi berdasarkan data laboratorium penurunan nilai GDP dan GD2JPP.
3. Rata-rata biaya total langsung medis (biaya obat glimepiride-metformin dan insulin, biaya pemeriksaan laboratorium (GDP dan GD2JPP), dan biaya tindakan tenaga medis) pasien yang mendapatkan terapi antidiabetik oral glimepiride-metformin dan insulin monoterapi minimal 6 bulan.

Selanjutnya dilakukan analisis efektivitas terapi dan efisiensi biaya penggunaan antidiabetik oral glimepiride-metformin dan insulin monoterapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan menggunakan perhitungan sebagai berikut:

1. ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*)

$$\text{ACER} = \frac{\text{rata - rata biaya total medis langsung (Rupiah)}}{\text{Rata - rata penurunan nilai GDP dan GD2JPP (\%)}}$$

Dengan menggunakan rasio tersebut, dapat diketahui terapi antidiabetik oral yang memiliki biaya paling rendah per *outcome* yang didapat (biaya medis langsung/hari) terapi antidiabetik oral dikatakan *cost-effective* apabila memiliki efektivitas lebih tinggi dengan biaya sama atau efektivitas lebih tinggi dengan biaya rendah. Efektivitas dapat dilihat dari rata-rata penurunan nilai GDP dan GD2JPP pasien yang mendapatkan antidiabetik oral glimepiride-metformin atau insulin monoterapi.

2. ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)

$$\text{ICER} = \frac{\text{biaya terapi antidiabetik A} - \text{biaya terapi antidiabetik B (Rupiah)}}{\text{Efektivitas terapi antidiabetik A} - \text{Efektivitas terapi antidiabetik B (\%)}}$$

ICER digunakan jika terdapat alternatif yang memiliki biaya lebih rendah dengan efektivitas lebih rendah atau biaya lebih tinggi dengan efektivitas lebih tinggi. Rasio ini dapat memberikan gambaran biaya tambahan yang diperlukan untuk mendapatkan efek tambahan. Efektivitas antidiabetik ditentukan berdasarkan tercapainya parameter $\text{GDP} \leq 126 \text{ mg/dL}$ dan $\text{GD2JPP} \leq 200 \text{ mg/dL}$.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Pengambilan data penelitian di Rumah Sakit Umum Karsa Husada Kota Batu dilakukan dengan metode penarikan sampel secara *total sampling* dikarenakan jumlah populasi kurang dari 100 maka seluruh populasi dapat dijadikan sampel. Pada penelitian ini, sampel yang digunakan berasal dari data sekunder yaitu data rekam medis pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 rawat jalan di RSU Karsa Husada Kota Batu yang mendapatkan terapi antidiabetes oral kombinasi glimepiride-metformin atau insulin tunggal selama minimal 6 bulandengan menggunakan sistem pembayaran JKN.

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama 6 bulan terapi adalah sebanyak 24 pasien. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat diketahui karakteristik masing-masing pasien seperti jenis kelamin, persentase penurunan kadar GDPdan GD2JPP, terapi antidiabetes yang diperoleh dan biaya pengobatan pasien.

5.1 Jenis Kelamin

Berdasarkan data penelitian pada pasien DM Tipe 2 rawat jalan di RSU Karsa Husada Kota Batu dapat diketahui adanya perbedaan jumlah laki-laki dan perempuan seperti yang dilihat dalam tabel 5.1 berikut:

Tabel 5.1 Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Laki-laki	15	62,5
Perempuan	9	37,5
Total	24	100

Berdasarkan data tersebut dapat diketahui bahwa jumlah pasien DM Tipe 2 rawat jalan dengan status pembayaran JKN di RSUD Karsa Husada Kota Batu dalam waktu 6 bulan yang lebih banyak adalah pasien laki-laki sebanyak 15 orang.

5.2 Terapi Antidiabetes yang Digunakan

Berdasarkan data pasien DM Tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada kota Batu dengan status pembayaran JKN dapat diketahui jumlah pasien yang mendapat terapi antidiabetes oral kombinasi glimepiride-metformin atau insulin tunggal pada tabel berikut:

Tabel 5.2 Penggunaan Terapi Antidiabetes Pasien DM Tipe 2

Terapi antidiabetes	Jumlah pasien	Persentase (%)
Glimepiride-Metformin	9	37,5
Insulin Tunggal	15	62,5
Total	24	100

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diketahui penggunaan terapi antidiabetes untuk pasien DM Tipe 2 dengan status pembayaran JKN yang lebih banyak digunakan yaitu insulin tunggal dengan persentase 62,5%.

5.3 Dosis Antidiabetes yang Digunakan

Tabel 5.3 Dosis Antidiabetes yang Digunakan

Terapi Antidiabetes	Jenis Antidiabetes	Dosis Antidiabetes	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Kombinasi oral antidiabetes	Glimepiride-Metformin	1 mg-0-0/ 2x500 mg	1	4,167
		2 mg-0-0/ 2x500 mg	1	4,167
		2 mg-0-0/ 1x850 mg	1	4,167
		3 mg-0-0/ 3x500 mg	1	4,167
		4 mg-0-0/ 3x500 mg	5	20,83
Insulin tunggal	Levemir	0-0-12U	2	8,33
		0-0-20U	1	4,167
		12-0-20U	1	4,167
		0-0-14U	1	4,167
		0-0-18U	1	4,167
	Lantus	0-0-16U	1	4,167
		0-0-20U	3	12,5
		0-0-12U	1	4,167
		0-0-6U	1	4,167
		0-0-28U	1	4,167
Novomix	0-0-10U	1	4,167	
	16-0-16U	1	4,167	
Total			24	100

Tabel di atas menunjukkan bahwa terdapat beberapa dosis obat yang digunakan dalam kombinasi glimepirid-metformin maupun insulin tunggal. Dosis glimepiride-metformin yang banyak digunakan adalah 4mg-0-0/3x500mg dengan persentase 20,83%, sedangkan untuk dosis insulin tunggal yang banyak digunakan yaitu lantus dengan dosis 0-0-20U dengan persentase 12,5%.

5.4 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antidiabetes

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh sebelumnya, telah disebutkan adanya perbedaan efektivitas antidiabetes dari penurunan kadar GDP

dan GD2JPP pada pasien DM Tipe 2 di RSUD Karsa Husada Kota Batu yang memperoleh terapi antidiabetes Glimpiride-Metformin atau insulin tunggal dengan status pembayaran JKN seperti pada tabel berikut:

Tabel 5.4 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antidiabetes

Terapi Antidiabetes	Rata-rata penurunan GDP selama 6 bulan (mg/dL)	Rata-rata penurunan GD2JPP selama 6 bulan (mg/dL)
Glimpiride-Metformin	7,46	12,09
Insulin Lantus	8,68	9,06
Insulin Levemir	8,51	6,46
Insulin Novomix	39	15,6

Berdasarkan tabel perbandingan efektivitas penggunaan antidiabetes di atas, dapat diketahui bahwa pasien yang memperoleh kombinasi obat glimepiride-metformin memiliki rata-rata penurunan GDP dan GD2JPP selama 6 bulan berturut-turut adalah sebesar 7,46 mg/dL dan 12,09 mg/dL. Pasien yang memperoleh terapi antidiabetes insulin novomix memiliki rata-rata penurunan GDP dan GD2JPP tertinggi yaitu berturut-turut adalah sebesar 39 mg/dL dan 15,6 mg/dL.

5.5 Data Biaya Pengobatan Langsung

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh pada pasien DM Tipe 2 di RSUD Karsa Husada Kota Batu, dapat diketahui data biaya pengobatan langsung pasien. Data biaya pengobatan langsung meliputi biaya administrasi, biaya tenaga medis, biaya obat, dan biaya laboratorium. Jumlah biaya pengobatan langsung pasien dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.5 Data Biaya Pengobatan Langsung

Terapi Antidiabetes	No. RM	Biaya Antidiabetes (Rp)	Biaya Administrasi (Rp)	Biaya Tenaga Medis (Rp)	Biaya Laboratorium (Rp)	Total Biaya Medis Langsung (Rp)
Insulin(lantus)	118xxx	1.285.200	60.000	360.000	105.000	1.810.200
Insulin (levemir)	125xxx	771.120	60.000	360.000	105.000	1.296.120
Insulin (levemir)	182xxx	771.120	60.000	360.000	105.000	1.296.120
Insulin (levemir)	431xxx	1.285.200	60.000	360.000	105.000	1.810.200
Insulin (levemir)	240xxx	1.413.720	60.000	360.000	105.000	1.938.720
Insulin (lantus)	220xxx	1.285.200	60.000	360.000	105.000	1.810.200
Insulin (lantus)	844xxx	1.285.200	60.000	360.000	105.000	1.810.200
Insulin (lantus)	820xxx	771.120	60.000	360.000	105.000	1.296.120
Insulin (lantus)	109xxx	385.560	60.000	360.000	105.000	910.560
Insulin (levemir)	114xxx	899.640	60.000	360.000	105.000	1.424.640
Insulin (levemir)	106xxx	1.156.680	60.000	360.000	105.000	1.681.680
Insulin (levemir)	118xxx	1.028.160	70.000	360.000	105.000	1.563.160
Insulin (novomix)	747xxx	2.661.120	60.000	360.000	105.000	3.186.120
Insulin (lantus)	848xxx	1.799.280	60.000	360.000	105.000	2.324.280
Insulin (lantus)	113xxx	642.600	60.000	360.000	105.000	1.167.600
Rata-rata		1.162.728	60.667	360.000	105.000	1.688.394,67
Glimepiride-metformin	124.xxx	129.960	70.000	360.000	105.000	664.960
Glimepiride-metformin	243xxx	129.420	60.000	360.000	105.000	654.420
Glimepiride-metformin	908xxx	129.420	60.000	360.000	105.000	654.420
Glimepiride-metformin	169xxx	129.420	60.000	360.000	105.000	654.420

Glimepiride- metformin	670xxx	96.300	60.000	360.000	105.000	621.300
Glimepiride- metformin	719xxx	129.420	60.000	360.000	105.000	654.420
Glimepiride- metformin	250xxx	87.840	60.000	360.000	105.000	612.840
Glimepiride- metformin	867xxx	88.920	70.000	360.000	105.000	623.920
Glimepiride- metformin	254xxx	129.420	70.000	360.000	105.000	664.420
Rata-rata		116.680	63.333	360.000	105.000	645.013,33

Berdasarkan tabel 5.5 data biaya pengobatan langsung pasien DM Tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu dapat diketahui selama 6 bulan rata-rata biaya total pasien yang memperoleh terapi insulin adalah sebesar Rp1.688.394,67 dan rata-rata biaya total pasien yang memperoleh terapi kombinasi glimepiride-metformin adalah sebesar Rp645.013,33.

5.6 Analisis Efektivitas Biaya (CEA)

5.6.1 Analisis ACER

Hasil perhitungan efektivitas biaya pada penelitian akan diperoleh biaya paling rendah dengan efektivitas yang paling tinggi dari masing-masing *outcome* pada pasien yang memperoleh terapi antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin atau insulin tunggal. Perhitungan efektivitas biaya menggunakan rumus berikut:

$$ACER = \frac{\text{rata - rata biaya total medis langsung (Rupiah)}}{\text{Rata - rata penurunan nilai GDP dan GD2JPP (\%)}}$$

Tabel 5.6 Perhitungan ACER

Terapi Antidiabetes	Rata-rata Total Biaya Medis Langsung	Efektivitas (%)		ACER	
		Persentase Penurunan GDP Selama 6 Bulan	Persentase Penurunan GD2JPP Selama 6 Bulan	Rata-rata total biaya medis langsung/ rata-rata penurunan GDP Selama 6 Bulan	Rata-rata total biaya medis langsung/ rata-rata penurunan GD2JPP Selama 6 Bulan
Insulin	1.688.394,67	29,43	24,00	5.736.984,94	7.034.977,94
glimepiride-metformin	645.013,33	11,72	27,30	5.512.934,44	2.362.686,19

Nilai efektivitas dalam penelitian ini dapat diketahui dari parameter GDP ≤126 mg/dL dan GD2JPP ≤200 mg/dL . Berdasarkan perhitungan ACER di atas,

pasien yang mendapatkan terapi antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin dibandingkan dengan pasien yang memperoleh insulin tunggal menunjukkan bahwa glimepiride-metformin memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan dengan insulin dengan nilai GD2JPP lebih rendah serta biaya yang lebih rendah. Namun efektivitas glimepiride-metformin pada penurunan GDP lebih rendah dibandingkan dengan insulin meskipun biaya yang dikeluarkan lebih sedikit. Berdasarkan hasil tersebut glimepiride-metformin lebih *cost effective* dibandingkan dengan insulin, namun perlu dilakukan analisis ICER.

5.6.2 Perhitungan Efektivitas Antidiabetes

Tabel 5.7 Perhitungan Efektivitas Antidiabetes

Jenis Antidiabetes	Evaluasi Efektivitas	Efektivitas			
		Penurunan GDP		Penurunan GD2JPP	
		Jumlah (n)	Persentase (%)	Jumlah (n)	Persentase (%)
Insulin	Jumlah Efektif	9	60	11	73,33
	Jumlah Tidak Efektif	6	40	4	26,67
	Total	15	100	15	100
Glimepiride-Metformin	Jumlah Efektif	3	33,33	4	44,44
	Jumlah Tidak Efektif	6	66,67	5	55,56
	Total	9	100	9	100

Berdasarkan tabel di atas memperhitungan efektivitas antidiabetes pada pasien DM Tipe 2, dapat dievaluasi jumlah pasien yang dikelompokkan efektif dengan pemberian terapi antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin adalah 3 pasien (33,33%) dilihat dari segi penurunan GDP dan sebanyak 4 pasien (44,44%). Sedangkan untuk insulin jumlah pasien yang dikelompokkan efektif yaitu 9 pasien (60%) dilihat dari segi penurunan GDP dan sebanyak 11 pasien (73,33%) dilihat dari penurunan GD2JPP. Pengelompokan dilakukan

berdasarkan nilai efektivitas dalam penelitian menggunakan parameter GDP ≤ 126 mg/dL dan GD2JPP ≤ 200 mg/dL.

5.6.3 Analisis ICER

Perhitungan ICER dapat menggunakan rumus:

$$\text{ICER} = \frac{\text{biaya terapi antidiabetik A} - \text{biaya terapi antidiabetik B (Rupiah)}}{\text{Efektivitas terapi antidiabetik A} - \text{Efektivitas terapi antidiabetik B (\%)}}$$

Tabel 5.8 Perhitungan ICER

Jenis Antibiotik	Selisih Biaya Total Medis Langsung (ΔC)		Selisih Efektivitas Antidiabetes (%) (ΔE)		Nilai ICER ($\Delta C/\Delta E$)	
	Penurunan nilai GDP Selama 6 Bulan (Rp)	Penurunan nilai GD2JPP Selama 6 Bulan (Rp)	Penurunan nilai GDP Selama 6 Bulan (Rp)	Penurunan nilai GD2JPP Selama 6 Bulan (Rp)	Penurunan GDP (Rp)	Penurunan GD2JPP (Rp)
Insulin tunggal dan kombinasi glimepiride-metformin	224.050,50	4.672.291,60	-26,67	-28,89	-8.400,844	-161.726,95

Berdasarkan perhitungan ICER diperoleh hasil yaitu terapi insulin monoterapi membutuhkan biaya tambahan sebesar Rp8.400,84 untuk secara efektif menurunkan persentase GDP 26,67% dan Rp161.726,00 untuk secara efektif menghasilkan penurunan presentase GD2JPP 28,89%.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian analisis *cost-effectiveness* penggunaan antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin selama minimal 6 bulan pada pasien DM Tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu bertujuan untuk mengetahui antidiabetes manakah yang memiliki *cost effectiveness* paling tinggi di antara obat kombinasi glimepiride-metformin dengan insulin tunggal sebagai terapi DM Tipe 2. Metode pengambilan data penelitian menggunakan teknik *total sampling*. Sampel yang didapat berasal dari data sekunder yaitu data rekam medis pasien DM Tipe 2 rawat jalan selama minimal 6 bulan mendapatkan terapi antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin atau insulin tunggal dengan menggunakan sistem pembayaran JKN.

Jumlah sampel yang telah diperoleh yaitu 24 pasien. Sampel tersebut terdiri dari 15 orang laki-laki dan 9 orang perempuan. Berdasarkan Tabel 5.1 dapat diketahui bahwa penyakit DM tipe lebih banyak dialami pasien berjenis kelamin laki-laki. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko penyakit diabetes melitus. Dalam teori tidak disebutkan bahwa diabetes melitus dipengaruhi oleh jenis kelamin tapi dipengaruhi karena faktor genetik, kegemukan, faktor lingkungan, dan kehamilan (PERKENI, 2011).

Obat yang digunakan pada penelitian yaitu kombinasi oral glimepiride-metformin serta insulin. Kelompok insulin yang digunakan dalam penelitian ini termasuk insulin *rapid acting*, *long acting*, *short acting*, dan *intermediate acting*, namun pada data RM yang diperoleh hanya terdapat pasien yang menggunakan *rapid acting* dan *long acting*. Berdasarkan tabel 5.2 menjelaskan bahwa penggunaan terapi antidiabetes DM tipe 2, sebagian besar responden penelitian mendapatkan insulin tunggal yaitu sebesar 62,5%, dan sisanya sebesar 37,5% pasien menggunakan kombinasi Glimepiride-Metformin. Insulin diperlukan pada keadaan: HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolic, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, krisis Hiperglikemia, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan DM/Diabetes mellitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi (PERKENI, 2015).

Penggunaan dosis terapi obat antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin maupun insulin bervariasi (tabel 5.3). Penggunaan obat antidiabetes oral dimulai dengan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap sesuai respon kadar gula darah, dapat diberikan sampai dosis hampir maksimal (Schull, 2008). PERKENI (2015) merekomendasikan dosis harian kombinasi Glimepiride-Metformin sesuai dengan pengaturan dosis maksimum masing-masing komponen, yaitu dosis harian Glimepiride adalah 1-8mg/hari, Metformin dan 500-3000mg/hari. Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2-4 unit setiap 3-4 hari bila sasaran terapi belum tercapai. Pemberian dosis insulin untuk terapi pada umumnya sama untuk semua jenis insulin. Berdasarkan *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined*

Daily Dose (ATC/DDD) WHO tahun 2015 jumlah dosis harian untuk insulin sebesar 40 IU perhari. (PERKENI, 2015). Secara keseluruhan dosis yang diterima pasien telah sesuai dengan literatur.

Prinsip penggunaan insulin menurut Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik tahun 2005, yaitu penderita DM yang kontra indikasi atau alergi terhadap obat antidiabetes oral, memiliki gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin. (PERKENI, 2011).

Pemilihan obat untuk pasien DM bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien. Penggunaan obat hipoglikemik oral dapat dilakukan secara tunggal atau kombinasi dari dua atau tiga jenis obat. Sesuai dengan PERKENI (2005) yaitu bila obat monoterapi tidak bisa mencapai target HbA1C < 7% dalam waktu 3 bulan maka terapi ditingkatkan menjadi kombinasi 2 macam obat, yang terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda, dan apabila HbA1C sejak awal $\geq 9\%$ maka bisa langsung diberikan kombinasi 2 macam obat seperti tersebut diatas, kemudian bila dengan kombinasi 2 macam obat tidak mencapai target kendali, maka diberikan kombinasi 3 macam obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ya'kub, (2014) menyatakan bahwa terdapat korelasi antar GD2JPP dan HbA1c yaitu semakin besar kadar gula darah 2 jam *postprandrial* maka semakin besar pula nilai HbA1c. Oleh sebab itu, penelitian ini mengukur perbandingan efektivitas terapi dan efisiensi kombinasi gimepiride-

metformin dan insulin tunggal untuk meminimalisir banyaknya obat yang digunakan.

Efektivitas terapi penggunaan terapi kombinasi Glimepiride-Metformin dan insulin tunggal dinilai berdasarkan rata-rata penurunan GDP dan GD2JPP selama 6 bulan. Kadar gula darah yang lazim diukur adalah kadar gula darah puasa (GDP), kadar gula darah sewaktu (GDS), dan kadar gula darah dua jam setelah makan (GD2JPP) (Das *et al.*, 2012). Berdasarkan tabel 5.4 menunjukkan rata-rata penurunan kadar GDP maupun GD2JPP dalam kurun waktu 6 bulan yang paling banyak adalah pasien yang mendapatkan terapi insulin novomix yaitu nilai GDP sebesar 39 mg/dL dan GD2JPP sebesar 15,6 mg/dL.

Gula Darah Puasa (GDP) adalah gula darah seseorang yang diperiksa setelah menjalani puasa selama 10-12 jam (Qurratuaeni, 2009). Kadar GDP menjadi salah satu pedoman dalam melakukan diagnosis DM. Jika hasil pemeriksaan kadar GDP ≥ 126 mg/dl dan terdapat keluhan khas DM, diagnosis DM dapat ditegakkan (Ndraha, 2014). Pemeriksaan kadar GD2JPP merupakan pemeriksaan kadar glukosa seseorang setelah menggunakan beban glukosa setara 75 gram. Kadar glukosa darah akan naik sesudah makan, paling tinggi terjadi 1 jam setelah makan tetapi tidak melebihi 180 mg/dl. Kadar glukosa darah selanjutnya akan turun dan pada 2 jam sesudah makan, glukosa darah akan mendekati kadar sebelum makan. Pada kasus DM, kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (GD2JPP) akan mengalami penurunan tetapi tidak mencapai kadar glukosa darah awal atau melebihi dari nilai 180 mg/dl (Kariadi, 2009). Beberapa faktor yang diduga memengaruhi pengendalian kadar gula darah menurut Dewi (2014) adalah diet, aktivitas fisik, kepatuhan minum obat, dan pengetahuan. Pola makan tidak sehat, dapat meningkatkan terjadinya resistensi

insulin sehingga kadar gula darah tidak terkendali. Oleh karena itu parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah GDP dan GD2JPP.

Komponen biaya yang diukur adalah biaya pengobatan langsung selama 6 bulan. Tabel 5.5 menunjukkan data biaya medis langsung yang diperoleh berdasarkan perspektif pihak asuransi kesehatan. Biaya medis langsung yang digunakan dalam penelitian ini adalah biaya administrasi, biaya tenaga medis, biaya obat antidiabetes, dan biaya cek laboratorium (GDP dan GD2JPP). Menurut Walley tahun 2004 yang termasuk biaya medis langsung adalah Perawatan medis, penyedia obat dan layanan, tes laboratorium, waktu perawatan intensif, dan biaya rumah sakit. Semua pasien memperoleh tarif yang sama untuk biaya tenaga medis dan biaya laboratorium, hal ini dikarenakan seluruh pasien menggunakan sistem pembayaran JKN. Adapun perdedaan tarif pembayaran pada biaya administrasi sebelum tahun 2018 yakni sebesar Rp60.000,00, sedangkan ditahun 2018 meningkat menjadi sebesar Rp70.000,00 (RSU Karsa Husada, 2018).

Selama 6 bulan terapi, rata-rata biaya obat antidiabetes oral kombinasi Glimpiride-Metformin adalah Rp116.000,00 , sedangkan insulin tunggal adalah Rp1.162.728,00 . Perbedaan rata-rata biaya kedua obat jauh berbeda dapat disebabkan oleh obat oral kombinasi glimepiride-metformin merupakan obat generik dengan harga yang terjangkau. Pada dasarnya obat generik memiliki mutu, khasiat, dosis, dan indikasi yang sama dengan obat paten tetapi harga yang lebih murah daripada obat paten. Faktor yang memengaruhi harga yang lebih murah daripada obat paten dikarenakan harga obat generik diatur oleh pemerintah, tidak ada biaya promosi besar-besaran, dan biaya produksi yang rendah (Fathiariani, 2013). Pada obat insulin merupakan obat parenteral yang

dibuat steril sehingga membuat harga insulin lebih mahal dibandingkan sediaan oral (Syamsuni, 2005).

Analisis ACER pada penelitian bertujuan untuk mendapatkan hasil efektivitas dan efisiensi biaya di antara terapi antidiabetes kombinasi glimepiride-metformin atau insulin tunggal sebagai terapi DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Karsa Husada Kota Batu. Dengan menghitung nilai ACER, dapat diketahui terapi yang memiliki biaya terendah per *outcome* yang diperoleh. Dikatakan *cost effective* apabila terapi antidiabetes tersebut mempunyai nilai efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang sama, efektivitas yang sama dengan biaya yang lebih rendah, dan efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih rendah. (Andayani, 2013).

Perhitungan ACER dapat dilihat pada tabel 5.6. Kombinasi glimepiride-metformin menunjukkan hasil yang lebih *cost effective* dibandingkan sediaan insulin dengan menghasilkan penurunan *outcome* yang lebih tinggi untuk kondisi pasien diabetes mellitus tanpa dekompensasi metabolik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Laelasari et al, 2017 yang mengatakan bahwa terapi kombinasi Sulfonilurea-Metformin memiliki *cost effectiveness* lebih tinggi daripada terapi sulfonilurea atau insulin monoterapi, meskipun pada tabel 5.7 perhitungan efektivitas antidiabetes sesuai parameter yang digunakan untuk menilai efektivitas terapi adalah tercapainya GDP ≤ 126 mg/dL dan GD2JPP ≤ 200 mg/dL menunjukkan terapi pasien DM tipe 2 selama 6 bulan menggunakan insulin tunggal memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 yang menggunakan kombinasi glimepiride-metformin. Adanya hasil tersebut maka dapat dilakukan analisis ICER. Berdasarkan literatur, faktor yang perlu dipertimbangkan jika suatu obat termasuk memiliki efektivitas lebih tinggi dan biaya lebih tinggi atau efektivitas terapi lebih rendah dan biaya lebih rendah,

maka perlu dilakukan perhitungan ICER untuk menentukan tambahan biaya setiap tambahan unit efektivitas terapi (Andayani, 2013)

Analisis ICER dilakukan untuk mengetahui gambaran mengenai biaya tambahan yang dibutuhkan untuk memperoleh efek tambahan. Perhitungan ICER untuk menghasilkan satu unit peningkatan outcome relatif terhadap alternatif intervensinya (Spilker, 1996). Perhitungan ini menggunakan data hasil ΔC yang didapatkan dari selisih rata-rata biaya medis obat Glimepiride-Metformin selama 6 bulan dengan rata-rata biaya medis obat insulin selama 6 bulan (tabel 5.8). Pada tabel menunjukkan nilai ICER penurunan GDP sebesar -8.400 dan GD2JPP adalah -161.726. Jika perhitungan ICER memberikan hasil semakin kecil, maka suatu terapi dinilai lebih *cost-effective* dibanding terapi pembandingnya (Andayani, 2013). Hal ini berarti terapi insulin monoterapi membutuhkan biaya tambahan sebesar Rp8400,00 untuk secara efektif persentase menurunkan GDP 26,67% dan Rp161.726,95. untuk secara efektif menghasilkan presentase penurunan GD2JPP 28,89%.

6.2 Implikasi Kefarmasian

Implikasi kefarmasian pada penelitian ini adalah untuk pembuatan kebijakan program JKN maupun tenaga kesehatan di rumah sakit, dokter, serta apoteker mengenai perbandingan penggunaan terapi antidiabetik glimepiride-metformin dengan insulin monoterapi untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 berdasarkan efektivitas dan efisiensi biayanya. Sehingga akan diperoleh efektivitas terapi yang optimal dengan biaya yang lebih rendah serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Adapun keterbatasan penelitian adalah kemungkinan dapat terjadi bias pada hasil penelitian dikarenakan tidak diketahui nilai normal kadar GDP dan GD2JPP pada masing-masing responden yang berkaitan dengan durasi penyakit. Selain itu tidak diperoleh kadar HbA1c pada RM masing-masing responden karena RSUD Karsa Husada tidak melakukan pengecekan kadar HbA1c pada semua pasien.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Bedasarkan perhitungan ACER, antidiabetes yang lebih *cost effective* untuk terapi DM tipe 2 rawat jalan dengan status pembayaran JKN di RSUD Karsa Husada Batu yaitu kombinasi Glimepiride-Metformin dikarenakan memiliki efektivitas yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih efisien pada pasien DM tipe 2 tanpa dekompensasi metabolik. Berdasarkan perhitungan ICER diperoleh hasil yaitu terapi insulin monoterapi membutuhkan biaya tambahan sebesar Rp8.400,00 untuk secara efektif persentase menurunkan GDP 26,67% dan Rp161.726,95 untuk secara efektif menghasilkan presentase penurunan GD2JPP 28,89%.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dan dibahas, maka disarankan perlu dilakukan penelitian serupa pada rumah sakit yang berbeda untuk dapat dijadikan bahan pertimbangan dan kumpulan kajian penelitian analisis farmakoekonomi pada penggunaan glimepiride-metformin dan insulin monoterapi pada pasien DM tipe 2 oleh pemerintah dan penyedia pelayanan kesehatan sehingga dapat membantu dalam penyusunan formularium nasional dan rumah sakit tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2007. Clinical Practice Recommendations : *Report of the Expert Commite on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus Diabetes Care, USA.*
- ADA. 2011. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*, Vol. 34 (1): 511-561.
- Adamo, E. D., Sonia, C., Type 2 Diabetes in Youth: *Epidemiology and Pathophysiology. Diabetes Care.* 2011. Vol. 34 (2) : 161-165.
- Basit A, Riaz M, Fawwaz A. Glimepiride: *evidence-based facts, trends, and observations. Vascular Health and Risk Management.* 2012;8:463–72.
- Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: *Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes.* 2006; 24: 115 – 21
- Buraerah, Hakim. *Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan,.* Jurnal Ilmiah Nasional; 2010. Available from :<http://lib.atmajaya.ac.id/default.aspx?tabID=61&src=a&id=186192>
- Dailey, G. E. 2003. Glyburide/metformin tablets: *A new therapeutic option for the management of type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy,* 4, 1417–1430.
- Depkes RI. 2004. *Profil Kesehatan indonesia.* Jakarta : Depkes RI

- Dewi, E.U. 2015. Gambaran Faktor-Faktor yang Memengaruhi Terkendalinya Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus di Puskesmas Pakis Surabaya. *Jurnal STIKes William Booth*, 4(2)
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee, GC, Matzke GR, Wells BG & Posey LM. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7th Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York.
- Dipiro JT., Talbert RL., and Yee GC. 2005. *Pharmacotherapy : a Pathophysiologic Approach*, 4th Ed., 1334. ppleton & Lang. USA.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan: Departemen Kesehatan RI.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan: Departemen Kesehatan RI.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan: Departemen Kesehatan RI.
- Fathiariani, L. 2013. OGB, Murah Tapi Tidak Murah. <http://lizafathia.com/2013/05/ogb-murah-tapi-tidak-murahan.html> (ditelusuri 25 November 2013).
- Finkelstein, E.A., Chay, J., Bajpai, S., 2014. *The Economic Burden of Self-Reported and Undiagnosed Cardiovascular Diseases and Diabetes on Indonesian Households*. *PLoS ONE*, Vol.9, No.6 : 1-3.

- Gentile S, Turco S: Glibenclamide-metformin: *an alternative in obese type 2 diabetics under abusive insulin treatment*. *Eur J Clin Invest* 23(Suppl 1):A9, 1993.
- González-Ortiz, M., & Martínez-Abundis, E., Grupo para el tratamiento de la diabetes mellitus con combinaciones. (2004). *Eficacia y seguridad de la terapia hipoglucemiante oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida*. *Revista de Investigacion Clinica*, 56, 327–333.
- Gunawan C. A. , Firman P., Irma Ri., 2017. *Analisis Efisiensi Biaya Obat Setelah Dilakukan Telaah Resep Dan Intervensi Apoteker dalam Pelayanan Farmasi Pasien JKN Rawat Jalan Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*. Program Magister Manajemen Rumah Sakit. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Hafshah N. A., 2016. Mengenal Jenis-Jenis Insulin Terbaru untuk Pengobatan Diabetes, *Majalah Farmasetika*, 30 Oktober, Vol.1 No.4.
- Kabadi UM. *Cost-effective management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes using oral agents*. *Managed Care*; 2004:48-59.
- Kariadi, S.H. 2009. Diabetes? Siapa Takut!!: Panduan Lengkap Untuk Diabetesi, Keluarganya, dan Profrsional Medis. PT Mizan Pustaka Bandung: 30-34, 101-106
- Kasper D. L., et al., 2005. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Mc Graw Hill, New York.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Buku Pegangan Sosialisasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dalam Sistem Jaminan Sosial Nasional*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Korytkowski MT. Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: *Focus on Glimepiride*. *Pharmacotherapy* 2004;24:606- 20
- Laelasari, E., Rani S., Agusdini B. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin, Sulfonylurea, and Sulfonylurea-Metformin In Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017.10(5).
- Lemeshow, S., dkk. 1997, *Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan*. Gadjah Mada University Press: Yogyakarta.
- Mateti, U., Kunduru, B., Akari, S. 2013. Healthcare cost of diabetes in South India: A cost of illness study. *J. Res. Pharm. Pract.* 2, 114. doi:10.4103/2279-042X.122382.
- National Institute for Health and Care Excellence, 2015, *Diabetic Foot Problems Prevention and Management, National Institute for Health and Care Excellence*.
- Ndraha, S. 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini. Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana Jakarta, 27(2), 9-16.
- Ndraha, S. 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini. *Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana Jakarta*. 27 (2). pp.9-16.
- Orion. 1997. *Pharmacoeconomics Primer and Guide Introduction to Economic Evaluation*. Hoesch Marion Rousell Incorporation, Virginia.

- PERKENI. 2006. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. PB. PERKENI. Jakarta.
- PERKENI. 2015. *Petunjuk Praktis Terapi pada Pasien Diabetes Melitus*. Perkumpulan Endokrinologi
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, hal. 1
- Price, Sylvia. A, Lorraine, M. Wilson. 1995. *Buku 1 Patofisiologi "Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit", edisi : 4*. Jakarta : EGC.
- Qurratuaeni. 2009. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Terkendalinya Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta. Skripsi. Universitas Islam Nasional Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Rascati, K. L. 2009. *Essential of Pharmacoeconomics*. Walters Kluwer Health: Philadelphia
- Rendell, M. 2004. *The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus*. *Drugs*, 64, 1339–1358.
- Rumah Sakit Karsa Husada. 2018. *Informasi Mengenai Biaya Administrasi Rumah Sakit. Batu*.
- Schull, P.D. 2008. *Nursing Spectrum Drug Handbook*. USA: McGraw-Hill
- Siregar, C.J.P, 2003. *Farmasi Rumah Sakit Teori & Penerapan*. Jakarta : EGC
- Spilker, B., 1996, *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd edition, 192-195, 1053-1060, Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia.

- Sugiyono. 2012. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Alfabeta. Bandung..
- Sulastomo, 2003, *Manajemen Kesehatan*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Syamsuni, 2005, *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, (online), ([http:// books.google.co.id](http://books.google.co.id), diakses pada tanggal 25 desember 2010).
- Tjiptoherianto P. dan Soesetyo, B. 1994. *Ekonomi Kesehatan*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Triplitt, C. L., Reasner, C. A., Isley, W. L. 2005. Diabetes Mellitus. 1333 dalam Dipiro J. T., *et al.,,* Eds, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. edisi keenam. McGraw-Hill Companies. USA.
- Trisnantoro, L. 2005. *Aspek Strategis dalam Manajemen Rumah Sakit*. Cetakan Pertama. Penerbit Andi. Yogyakarta.
- Undang-undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan, 13 Oktober 2009, Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063, Jakarta.
- Undang-undang Republik Indonesia Nomor 40 Tahun 2004 Tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional, 19 Oktober 2004, Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 150, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4456, Jakarta
- Vigneri R, Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Rabuazzo MA, Sqautrito S: Treatment of NIDDM patients with secondary failure to glyburide: comparison of the addition of either metformin or bedtime NPH insulin to glyburide. *Diabete Metab* 17:232-34, 1991.

Walley, T., Haycox, A. & Boland, A., 2004, *Pharmacoeconomics*, Churchill Livingstone, Inggris.

Wijono D., 2000. *Manajemen Mutu Pelayanan Kesehatan*. Surabaya: Airlangga University.

World Health Organization (WHO). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Edisi 18. Oslo; 2015.

Ya'kub R., K., 2014, *Korelasi Antara Gula Darah 2 Jam Postprandial Dan HbA1C di Laboratorium Klinik Graha Spesialis RSMH Palembang*, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang.

