

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN
ANTIDIABETIK KOMBINASI PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN DI RSU PANDAN ARANG
BOYOLALI TAHUN 2008**

SKRIPSI



Oleh :

**KURNIA WINING PUTRI
K 100050146**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes menjadi salah satu dari sebab utama penyakit dini dan kematian pada banyak negara (Beaglehole dan Levebrë, 2004). Pada tahun 2000, 3,2 juta orang meninggal karena komplikasi terkait dengan diabetes. Diabetes adalah penyebab utama kebutaan, amputasi dan gagal ginjal. Komplikasi ini berdampak banyak pada sosial dan beban finansial dari diabetes (Beaglehole dan Levebrë, 2004). Umumnya 180 juta orang berpotensi menderita diabetes dan diprediksi akan meningkat pada tahun 2030. Di Amerika Serikat 20,8 juta orang atau 7% populasi menderita diabetes. Prevalensi penderita diabetes di negara Eropa bagian barat pada tahun 2007 sekitar 4-6%. Di Kanada lebih dari 2 juta orang menderita diabetes dan meningkat sekitar 3,5 juta orang pada tahun 2030 (Goeree *et al.*, 2009). Indonesia menjadi negara tertinggi keempat dalam jumlah pasien diabetes setelah India, Cina dan USA (Beaglehole dan Levebrë, 2004). Kasus diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pandan Arang Boyolali sangat banyak, yaitu lebih dari 3000 kasus per tahun, baik rawat inap dan rawat jalan. Berdasarkan data dari rekam medik, saat ini diabetes melitus menduduki peringkat ke-7 dari 10 penyakit terbesar rawat jalan RSUD Pandan Arang Boyolali (Anonim, 2007^b).

Jumlah penderita diabetes melitus tipe 2 mencapai 90% dari semua kasus diabetes melitus dan secara keseluruhan penderita diabetes melitus tipe 2 di Amerika Serikat sekitar 8,7% berusia 20 tahun atau lebih (Triplitt, *et al.*, 2005).

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia (2003) diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun adalah sebesar 133 juta jiwa terdapat 13,7 juta menyandang diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2006).

Di Amerika Serikat diabetes merupakan penyebab tertinggi kelima menyebabkan kematian dan bertanggung jawab atas biaya langsung dan tidak langsung sebesar \$132 juta pada tahun 2002, dengan biaya medik langsung sebesar \$91,8 juta terdiri dari \$23,2 juta untuk perawatan diabetes, \$24,6 juta untuk perawatan komplikasi diabetes dan \$44,1 juta untuk perawatan karena adanya gangguan kesehatan yang lain (Padwal *et al.*, 2004). Komponen terbesar dari pengeluaran medik dihubungkan dengan perawatan pasien diabetes rawat inap (50% dari biaya total), pengobatan diabetes (12%), peresepan untuk pengobatan komplikasi diabetes (11%) dan visit dokter (9%). Orang dengan diagnosis diabetes, rata-rata mempunyai pengeluaran medik 2,3 kali lebih besar daripada pengeluaran pasien tanpa diagnosis diabetes (Anonim, 2007^c). Menurut Adelia (2006) biaya medik langsung untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 rawat jalan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah sebesar Rp. 230.745,82.

Outcome jangka panjang dari penyakit diabetes sering terkait dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas, karena diabetes merupakan penyakit yang selalu berkembang. Meskipun demikian, komplikasi mikrovaskuler (retinopati, nefropati dan neuropati) dan makrovaskuler (gangguan pembuluh darah jantung, gangguan pembuluh darah tepi dan gangguan pembuluh darah otak) dapat dikurangi atau dicegah dengan pengendalian glukosa darah yang baik (Wolfangel, 2004).

Terapi dengan antidiabetik oral kombinasi diberikan pada pasien yang kadar glukosa belum mencapai target dengan monoterapi dan harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda (Wolfangel, 2004). Pada penelitian Caro (2003) kombinasi terapi dengan penambahan nateglinid pada metformin memperbaiki kontrol glukosa antara nilai HbA1c dan glukosa darah postprandial serta dapat menurunkan biaya komplikasi sebesar \$3.128 walaupun terjadi peningkatan biaya pengobatan sebesar \$6.550. Kombinasi metformin dan sulfonilurea juga dapat menurunkan HbA1c daripada penggunaan metformin atau sulfonilurea sebagai monoterapi (Anonim, 2007^d).

Suatu terapi pengobatan yang baik dan benar akan sangat menguntungkan bagi pasien, baik dari segi kesehatan atau kesembuhan penyakit yang diderita, biaya yang harus dikeluarkan, dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat tersebut terutama bagi pasien yang harus mengkonsumsi obat dalam waktu yang lama, bahkan seumur hidupnya, seperti penyakit diabetes melitus. Oleh karena itu, perlu dilakukan evaluasi pola antidiabetik kombinasi yang paling *cost-effective*.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah maka dapat dirumuskan suatu permasalahannya yaitu pola antidiabetik kombinasi manakah yang paling *cost effective* pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di RSUD Pandan Arang Kabupaten Boyolali?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kombinasi antidiabetik yang paling *cost effective* di RSUD Pandan Arang Kabupaten Boyolali.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang dihubungkan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Triplitt *et al.*, 2005).

a. Etiologi

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 and Wilson, 2005).

b. Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut ADA (2009) adalah sebagai berikut:

1. Diabetes tipe 1

Hasil dari destruksi sel β , biasanya menjadi defisiensi insulin yang absolut. Kapasitas normal sel beta pankreas untuk mengekskresikan insulin jauh dari pengeluaran normal yang diinginkan untuk kontrol karbohidrat, lemak dan metabolisme protein (Koda-Kimble *and* Carlisle, 2001).

2. Diabetes tipe 2

Hasil dari kerusakan sekresi insulin dengan latar belakang resisten insulin. Pada awal resistensi insulin, penggunaan glukosa oleh jaringan yang rusak, keluaran glukosa hepar atau produksi ditingkatkan, dan kelebihan glukosa diakumulasi di sirkulasi sistemik. Diabetes tipe 2 dihubungkan dengan penyakit yang bervariasi, meliputi obesitas, atherosklerosis, hiperlipidemia dan hipertensi (Koda-Kimble *and* Carlisle, 2001).

3. Tipe diabetes dengan spesifik lain karena kerusakan genetik pada fungsi sel β , kerusakan genetik pada aksi insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti cystic fibrosis) dan obat atau induksi kimia (seperti pada pengobatan AIDS atau setelah transplantasi organ). Kebanyakan bentuk ini dihubungkan dengan mutasi kromosom 12 pada faktor transkripsi hati yang menunjuk pada faktor nucleus hati (HNF)-1 α . Bentuk kedua dihubungkan dengan mutasi pada gen glukokinase pada kromosom 7p dan hasilnya molekul glukokinase tidak sempurna (ADA, 2009).

4. Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus gestasional merupakan 7% akibat dari kehamilan dan didefinisikan sebagai tidak toleransi karbohidrat dengan onset atau pengenalan pertama selama kehamilan (Koda-Kimble *and* Carlisle, 2001).

c. Gejala dan Diagnosis Diabetes melitus

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).

d. Komplikasi

Menurut PERKENI (2006) dalam perjalanan penyakit diabetes melitus dapat terjadi komplikasi akut dan menahun, yaitu :

1. Komplikasi akut diabetes melitus

Komplikasi akut diabetes melitus meliputi ketoasidosis diabetik, hiperosmolar non ketotik dan hipoglikemi.

2. Komplikasi menahun diabetes melitus

Komplikasi menahun diabetes melitus dapat dibagi menjadi tiga macam, yaitu komplikasi makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati. Contoh dari komplikasi makroangiopati adalah pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepid an pembuluh darah otak. Contoh

dari komplikasi mikroangiopati adalah retinopati diabetik dan nefropati diabetik.

e. Penatalaksanaan

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 farmakologis)

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.

1) Antidiabetik oral

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien diabetes melitus tipe 2. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua obat. Pemilihan dan penentuan regimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan pasien (tingkat

glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (PERKENI, 2005). Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat antidiabetik oral dapat dibagi menjadi 5 golongan, yaitu :

a) Sulfonilurea

Dikenal 2 generasi sulfonilurea, generasi I terdiri dari tolbutamid, tolazamid, asetoheximid dan klorpropamid. Generasi II yang potensi hipoglikemik lebih besar antara lain gliburid (glibenklamid), glipizid, gliklazid dan glimepirid (Anonim, 2007^a).

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) Meglitinid

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 hipoglikiemia. Ini tidak menyebabkan pelepasan insulin dari pankreas dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikiemia. 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 diperantari 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) Tiazolidinedion

Tiazolidinedion (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. Tiazolidinedion 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 tiazolidinedion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala (PERKENI, 2006).

e) Penghambat enzim α -glukosidase

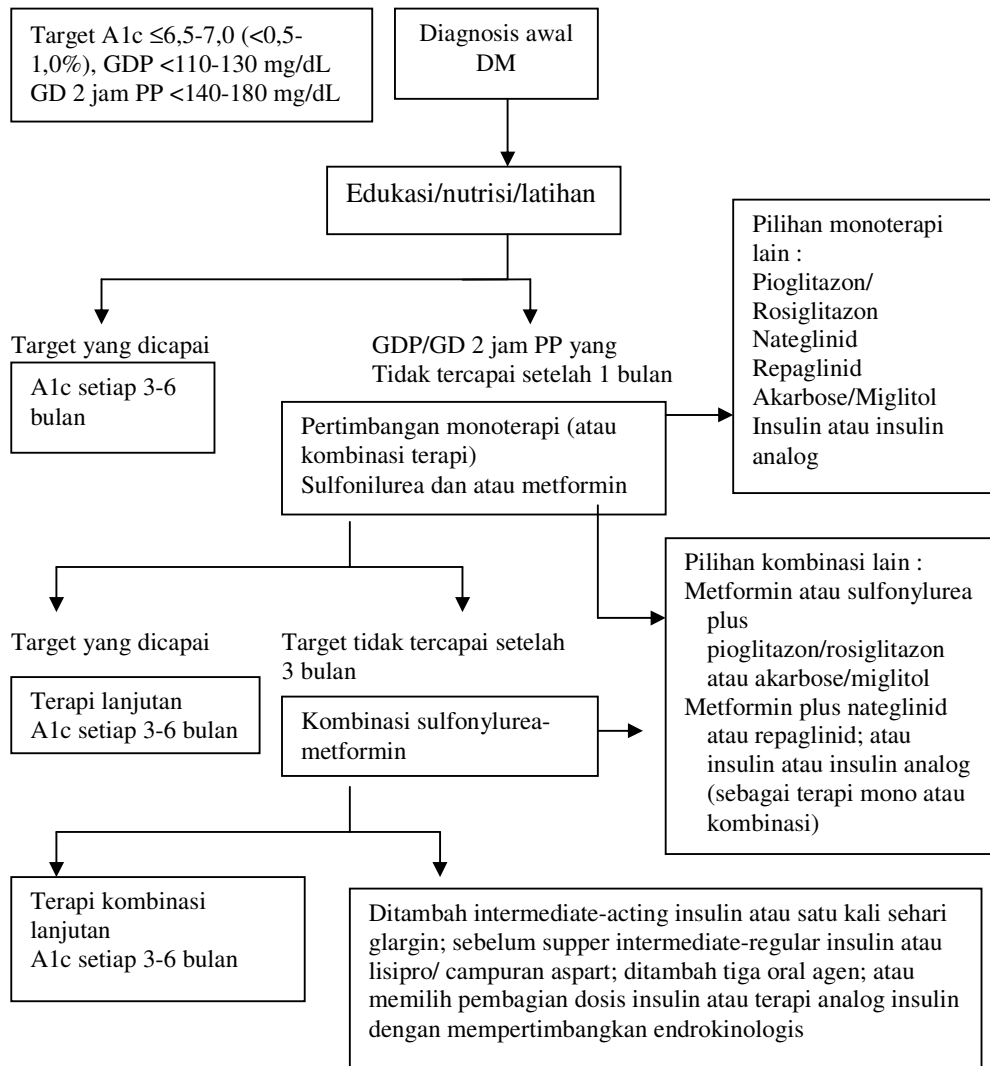
Obat penghambat golongan enzim α -glukosidase ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida (*starch*), dekstrin dan disakarida di intestin. Dengan menghambat kerja enzim α -glukosidase di *brush border intestin*, dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal dan pasien DM. Karena kerjanya tidak mempengaruhi sekresi insulin, maka tidak akan menyebabkan efek samping hipoglikemia. Akarbose dapat digunakan sebagai monoterapi pada DM usia lanjut atau DM yang glukosa postprandialnya sangat tinggi. Di

klinik sering digunakan bersama antidiabetik oral lain dan atau insulin (Anonim, 2007^a).

2) Insulin

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas akan langsung diinfusikan 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).



Gambar 1. Algoritme Terapi Diabetes Melitus tipe 2 (Triplitt *et al.*, 2005).

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

Tabel 1. Target Penatalaksanaan Diabetes Melitus (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

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).

a. *Cost-Minimization Analysis (CMA)*

Cost-Minimization Analysis adalah tipe analisis yang menentukan biaya program terendah dengan asumsi besarnya manfaat yang diperoleh

sama. Analisis ini digunakan untuk menguji biaya relatif yang dihubungkan dengan intervensi yang sama dalam bentuk hasil yang diperoleh. Suatu kekurangan yang nyata dari analisis *cost-minimization* yang mendasari sebuah analisis adalah pada asumsi pengobatan dengan hasil yang ekuivalen. Jika asumsi tidak benar dapat menjadi tidak akurat, pada akhirnya studi menjadi tidak bernilai. Pendapat kritis analisis *cost-minimization* hanya digunakan untuk prosedur hasil pengobatan yang sama (Orion, 1997).

Contoh dari analisis *cost-minimization* adalah terapi dengan antibiotika generik dengan paten, *outcome* klinik (efek samping dan efikasi sama), yang berbeda adalah onset dan durasinya. Maka pemilihan obat difokuskan pada obat yang biaya per harinya lebih murah (Vogenberg, 2001).

b. *Cost-Effectiveness Analysis (CEA)*

Analisis *Cost-Effectiveness* adalah tipe analisis yang membandingkan biaya suatu intervensi dengan beberapa ukuran *non-moneter*, dimana pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan.

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

analisis untuk pengambilan keputusan (Tjiptoherianto *and* 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 costnya* atau *CE rationya* US \$ 250/ *life*. Sedangkan dengan biaya yang sama, program B hanya dapat menyelamatkan 15 orang penderita, berarti *unit costnya* atau *CE rationya* mencapai \$ 1,677/ *life*. Dalam hal ini jelaslah bahwa program A yang akan dipilih karena lebih efektif daripada program B (Tjiptoherijanto *and* 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)

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

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).

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

c. *Cost-Benefit Analysis (CBA)*

Analisis *Cost-Benefit* adalah tipe analisis yang mengukur biaya dan manfaat suatu intervensi dengan beberapa ukuran moneter dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Tipe analisis ini sangat cocok untuk alokasi bahan-bahan jika keuntungan ditinjau dari perspektif masyarakat. Analisis ini sangat bermanfaat pada kondisi antara manfaat dan biaya mudah dikonversi ke dalam bentuk rupiah (Orion, 1997).

Merupakan tipe analisis yang mengukur biaya dan manfaat suatu intervensi dengan beberapa ukuran moneter, dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Dapat digunakan untuk membandingkan perlakuan yang berbeda untuk kondisi yang berbeda. Merupakan tipe penelitian farmakoekonomi yang kompreherensif dan sulit dilakukan karena mengkonversi *benefit* kedalam nilai uang (Vogenberg, 2001).

Pertanyaan yang harus dijawab dalam *cost-benefit analysis* adalah alternatif mana yang harus dipilih diantara alternatif-alternatif yang dapat memberikan manfaat atau *benefit* yang paling besar (Tjiptoherijanto *and* Soesetyo, 1994).

d. *Cost-Utility Analysis (CUA)*

Analisis *Cost-Utility* adalah tipe analisis yang mengukur manfaat dalam *utility*-beban lama hidup; menghitung biaya per *utility*; mengukur ratio untuk membandingkan diantara beberapa program. Analisis *cost-utility* mengukur nilai spesifik kesehatan dalam bentuk pilihan setiap individu atau masyarakat. Seperti analisis *cost-effectiveness*, *cost-utility analysis* membandingkan biaya terhadap program kesehatan yang diterima dihubungkan dengan peningkatan kesehatan yang diakibatkan perawatan kesehatan (Orion, 1997).

Dalam *cost-utility analysis*, peningkatan kesehatan diukur dalam bentuk penyesuaian kualitas hidup (*quality adjusted life years, QALYs*) dan hasilnya ditunjukkan dengan biaya per penyesuaian kualitas hidup. Keuntungan dari analisis ini dapat ditunjukkan untuk mengetahui kualitas hidup. Kekurangan analisis ini bergantung pada penentuan *QALYs* pada status tingkat kesehatan pasien (Orion, 1997).