

OUTCOME KLINIK BERDASARKAN PEMILIHAN JENIS INSULIN**CLINICAL OUTCOMES BASED ON SELECTION OF INSULIN**

Ida Yuliasari¹, Yusi Anggriani¹, Hesty Utami R¹

¹Magister Farmasi Rumah Sakit, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta

Submitted: 30 Juni 2022 **Reviewed:** 16 Agustus 2022 **Accepted:** 15 September 2022

ABSTRACT

Insulin use has changed in recent years where analogue has increased while human has decreased. This needs to be studied considering the price of insulin analogues is higher so that it has an impact on increasing health costs and causes limitations in its use which in turn has an impact on therapeutic results. The purpose of this study is to study the insulin usage patterns and their clinical outcome. The study was conducted using a longitudinal time series through retrospective data collection i.e. patient data, drug data and laboratory examination data. The number of samples are 86 patients of which 28 patients were prescribed human insulin and 56 patients were prescribed analog insulin. The clinical outcomes analyzed were GDP, GDPP and HbA1C values which were assessed based on, well controlled, moderately controlled and badly controlled. Clinical outcomes were analyzed a normality test with Kolmogorov Smirnov then a comparative test with Kruskal Wallis and Mann Whitney. The most widely used insulin is single analogue insulin. Clinical outcomes do not show a significant difference between analog insulin and human insulin referring to GDP, GDPP and HbA1C values.

Keywords: Type 2 DM, Analog Insulin, Human Insulin, clinical outcome

ABSTRAK

Penggunaan insulin mengalami perubahan dimana insulin analog meningkat sedangkan insulin manusia mengalami penurunan. Hal ini perlu dikaji mengingat harga insulin analog lebih tinggi sehingga berdampak pada kenaikan biaya dan menyebabkan keterbatasan dalam penggunaannya yang akhirnya berdampak pada hasil terapi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan insulin dan *outcome* kliniknya. Penelitian dilakukan secara *longitudinal time series* dari data retrospektif yang meliputi data pasien, data obat dan data pemeriksaan laboratorium. Jumlah sampel sebanyak 86 pasien terdiri dari 28 pasien pengguna insulin manusia dan 56 pasien pengguna insulin analog. *Outcome* klinik yang dianalisa adalah GDP, GDPP, dan HbA1C yang dinilai berdasarkan kategori terkendali baik, terkendali sedang dan terkendali buruk. *Outcome* klinik dianalisis dengan uji normalitas Kolmogorov Smirnov, selanjutnya dilakukan uji komparatif statistik non parametrik *Kruskal Wallis* dan uji *Mann Whitney* untuk melihat signifikansi perbedaan antar kategori. Insulin analog yang paling banyak digunakan adalah insulin analog tunggal. Hasil analisis menunjukkan tidak ditemukan perbedaan *outcome* klinik dari penggunaan insulin analog dan insulin manusia pada nilai GDP, GDPP dan HbA1C.

Kata Kunci : DM tipe 2, Insulin analog, insulin manusia, *outcome* klinik

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) sebagai salah satu penyakit tidak menular sangat berpotensi meningkat prevalensinya setiap tahun. Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter

pada penduduk umur ≥ 15 tahun menurut karakteristik sebesar 2 persen (Riskedas, 2018).

Tujuan tatalaksana terapi diabetes adalah meningkatkan kualitas hidup, salah satunya dengan pengendalian glukosa darah melalui terapi farmakologi yang terdiri dari obat oral dan obat suntikan berupa insulin. Insulin yang beredar di Indonesia terdiri dari insulin manusia dan insulin analog dengan lama kerja yang

Alamat korespondensi :
idayull35@gmail.com

terbagi menjadi 5 jenis yakni insulin kerja cepat, insulin kerja pendek, insulin kerja panjang, dan insulin campuran tetap kerja pendek dan menengah serta kerja cepat dan menengah (Soelistijo et al., 2019). Laporan Akuntabilitas Kinerja Pusat Pembiayaan dan Jaminan Kesehatan tahun 2017 menyatakan bahwa data Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan menunjukkan penggunaan insulin analog lebih tinggi dibandingkan insulin manusia.

Sejak tahun 2014 insulin analog digunakan pada 99,5% kasus diabetes, sedangkan insulin manusia digunakan pada 0,5% kasus diabetes (Kemenkes., 2018). Data ini menunjukkan bahwa penggunaan insulin analog mengalami peningkatan, sedangkan insulin manusia mengalami penurunan. Hal ini perlu dikaji lebih lanjut mengingat harga insulin analog lebih tinggi daripada insulin manusia. Harga yang lebih tinggi berdampak pada kenaikan biaya kesehatan sehingga menyebabkan permasalahan yakni keterbatasan dalam penggunaannya yang pada akhirnya berdampak pada hasil terapi. Hasil telaah sistematis literatur menyebutkan bahwa insulin analog hanya memberikan sedikit keuntungan dalam mengendalikan hiperglikemia dibandingkan dengan insulin manusia namun memiliki kelebihan dalam mengontrol hipoglikemia (PPJK., 2018).

Peresepan oleh dokter merupakan salah satu hal penting dalam penggunaan insulin. Pangsa pasar insulin sama seperti obat lain yang sebagian besar didorong oleh apa yang diresepkan dokter. Peresepan insulin kemungkinan didasari oleh beberapa aspek diantaranya dapat berupa dampak klinis terhadap pasien, kemampuan membeli pasien, ketersediaan stok atau faktor lain (Sharma and Kaplan, 2016).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan dan *outcome* klinik dari pemilihan jenis insulin.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan telah memiliki izin etik penelitian dengan nomor KET-597/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020. Penelitian bersifat komparatif dengan metode *longitudinal time series* yaitu pengumpulan data yang memerlukan lebih dari satu tahap pengumpulan data pada saat yang berbeda. Data penelitian berupa rentetan waktu, melalui pengambilan data secara retrospektif terhadap data sekunder dari rekam medis dan farmasi pada pasien rawat jalan dengan diagnosa DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien rawat jalan dengan diagnosa DM tipe 2 yang mendapatkan terapi insulin, diagnosa

utama pasien adalah DM tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta, serta data rekam medik pasien dengan jumlah kunjungan minimal 3x selama kurun waktu Januari 2010 – Desember 2017. Kriteria Eksklusi adalah pasien yang tidak memiliki data lengkap seperti data hasil laboratorium maupun data obat yang digunakan. Jumlah sampel dihitung dengan menggunakan rumus Krejcie dan Morgan.

Data rekam medis yang diambil adalah informasi tentang karakteristik pasien (umur, jenis kelamin, diagnosa, tanggal kontrol, penyakit penyerta), data hasil laboratorium. Data obat – obatan yang digunakan (jenis obat, dosis, jumlah dan interval pemberian diperoleh dari rekam medis dan farmasi. Variabel independen adalah pemilihan jenis insulin, sedangkan variabel dependen adalah *outcome* klinik. Pemilihan jenis insulin dibedakan menjadi insulin manusia tunggal, kombinasi insulin manusia dan OAD, insulin analog tunggal, kombinasi insulin analog dan OAD, kombinasi insulin analog dan insulin analog, kombinasi insulin analog dan insulin analog dan OAD serta kombinasi insulin manusia dan insulin analog. *Outcome* klinik yang dilihat adalah nilai gula darah puasa (GDP), gula darah post prandial (GDPP) dan Hemoglobin A1C (HbA1C). Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 86 pasien yang terdiri dari 28 pengguna insulin manusia dan 58 pengguna insulin analog.

Analisis data

Data dilakukan analisis kuantitatif dengan statistik deskriptif dan statistik inferensial. Analisis statistik deskriptif dilakukan untuk mengetahui persentase setiap variabel yang diuji terhadap data yang diperoleh yaitu data demografi pasien (usia, jenis kelamin, dengan atau tanpa penyakit penyerta dan komplikasi) dan data *outcome* klinik (GDP, GDPP, HbA1C). *Outcome* klinik pasien dinilai berdasarkan tiga kategori yaitu terkontrol baik, terkontrol sedang dan terkontrol buruk. Tiga kategori tersebut memiliki rentang nilai yang berbeda disesuaikan dengan rentang umur pasien yang dibagi dalam golongan umur dibawah 60 tahun dan diatas 60 tahun.

Dikatakan terkontrol baik yaitu pada pasien usia <60 tahun nilai GDP (80 – <100 mg/dL), nilai GDPP (80 - 144 mg/dL), HbA1C (< 6,5). Pada usia > 60 tahun nilai GDP (100-125 mg/dL), nilai GDPP (145 – 179 mg/dL), HbA1C (6,5 – 8). Dikatakan terkontrol sedang yaitu pada pasien usia < 60 tahun nilai GDP (100 - 125 mg/dL), nilai GDPP (145 - 179 mg/dL), HbA1C (6,5 - 8). Pada usia > 60 tahun nilai GDP (126 – 150 mg/dL), nilai GDPP (180 – 210 mg/dL), HbA1C (>8 –9,5). Dikatakan terkontrol buruk jika pada pasien usia <60 tahun nilai GDP (\geq 126

mg/dL), nilai GDPP (≥ 180 mg/dL), HbA1C (>8). Pada usia > 60 tahun nilai GDP (> 150 mg/dL), nilai GDPP (>210 mg/dL), HbA1C ($>9,5$).

Data yang dapat dianalisa *outcome* klinis dari penggunaan insulin adalah data kunjungan pasien 3 kali berturut turut yang mendapatkan jenis insulin yang sama. Analisis dilakukan dengan membandingkan lebih dari dua variabel independen. Sebelum dianalisis dengan uji komparatif, data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Uji komparatif dilakukan dengan statistik parametrik *one-way anova* apabila data terdistribusi normal, apabila tidak terdistribusi normal maka digunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis* karena jumlah kelompok yang dilakukan pengukuran komparatif lebih dari dua variabel independen yakni pemilihan jenis insulin. Selanjutnya dilakukan uji *Mann Whitney* untuk menilai antar kategori apakah ada perbedaan signifikan pada *outcome* klinik antara penggunaan insulin analog dan insulin manusia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subyek penelitian

Jumlah total sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 86 pasien, terdiri dari 28 pengguna insulin manusia yang diperoleh dari data kunjungan tahun 2011–2013 dan 58 pasien yang menggunakan insulin analog yang diperoleh dari data kunjungan tahun 2016 - 2017. Data tahun 2010, 2014 dan 2015 tidak dapat diperoleh karena keterbatasan akses peneliti.

Data persentase karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 28 pasien laki – laki (33%) dan 56 pasien perempuan (67%). Angka persentase pasien DM tipe 2 berdasarkan karakteristik umur semakin meningkat seiring bertambahnya usia dan menurun kembali setelah kelompok usia 55 – 64 tahun. Data ini sesuai dengan pernyataan yang disampaikan oleh ADA 2018 yang menyatakan bahwa usia 45 tahun keatas merupakan faktor resiko untuk menderita DM (American Diabetes Association, 2018). Jumlah pasien dengan penyakit penyerta lebih besar yaitu 59 pasien (69%), sedangkan pasien tanpa penyakit penyerta 27 pasien (31%). Penyakit penyerta yang paling banyak adalah hipertensi yaitu sebanyak 45 pasien (59%) terdiri dari hipertensi tunggal maupun hipertensi bersama penyakit penyerta lain, kemudian dislipidemia sebanyak 13 pasien (17%). Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko terjadinya Diabetes Mellitus. Hipertensi dengan nilai tekanan darah $\geq 140/9$ mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi (Perkeni, 2019).

Kejadian hipoglikemia yang ditemukan pada penggunaan insulin manusia sebanyak 10

pemeriksaan atau sebesar 67% dari total kejadian hipoglikemia), sedangkan pada penggunaan insulin analog sebanyak 5 pemeriksaan atau 33% dari total kejadian hipoglikemia. Kejadian hipoglikemia ditampilkan pada tabel 2. Resiko hipoglikemia lebih besar terjadi pada pasien yang menggunakan insulin manusia dan lebih kecil pada pasien yang menggunakan insulin analog. Hal ini sesuai dengan pernyataan dalam penelitian Bardisi *et al* yang menyatakan bahwa sebuah studi non – intervensi metasentrik pada 60.000 penderita diabetes di 28 negara, di 4 benua, selama 24 minggu pada orang dengan DM tipe 2, menyimpulkan bahwa beralihnya pengobatan menggunakan insulin analog dikaitkan dengan peningkatan kontrol glikemik dengan frekuensi rendah hipoglikemia (Bardisi *et al.*, 2015). Sesuai juga dengan hasil penelitian Nabrdalik *et al.*, yang menyatakan bahwa angka kejadian hipoglikemia lebih sedikit terjadi pada kelompok yang diterapi dengan insulin analog dibandingkan dengan kelompok yang diterapi dengan insulin manusia (Nabrdalik *et al.*, 2018).

Penelitian Aljunid *et al* di Malaysia menyatakan bahwa dari 244 pasien diabetes yang dirawat terutama untuk hipoglikemia, biaya meningkat sesuai dengan tingkat keparahannya. Penanganan kasus hipoglikemia rata-rata membutuhkan lima hari (median) rawat inap, dengan kisaran 2-26 hari, dan biaya RM 8.949 (USD2.289). Dari total biaya, 30% terkait dengan bangsal, 16% untuk ICU, dan 15% untuk pelayanan farmasi. Mengingat 3,2% dari semua

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

VARIABEL	2011-2017	
	N	%
Jenis Kelamin		
a. laki-laki	28	33
b. perempuan	58	67
Umur		
a. 19- 24 tahun	0	0
b. 25-34 tahun	0	0
c. 35-44 tahun	6	7
d. 45-54 tahun	17	20
e. 55-64 tahun	38	44
f. 65-74 tahun	23	27
g. ≥ 75 tahun	2	2
Penyakit Penyerta		
a. Tanpa penyakit penyerta	27	31
b. Hipertensi		
1. Hipertensi saja	29	34
2. Hipertensi +1	18	21
3. Hipertensi +2	0	0
c. Penyakit lain (nonhipertensi)		
1. tanpa panyakit lain	11	13
2. + 1 penyakit lain	1	1
3. + 2 penyakit lain	0	0
Penyakit Komplikasi DM		
a. Hipertensi	45	59
b. Dislipidemia	13	17
c. Neuropati	7	9
d. hiperurisemia	3	4
e. CKD	5	7
f. CAD	1	1
g. Osteoarthritis	2	3

Tabel 2. Angka kejadian hipoglikemia

No	Kejadian Hipoglikemia	2011		2012		2013		2016		2017		2011-2017	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
a.	Insulin Manusia Tunggal	2	40	0	0	0	0	0	0	0	0	2	13
b.	Kombinasi Insulin Manusia dan OAD	3	60	5	100	0	0	0	0	0	0	8	53
c.	Kombinasi Insulin Manusia dan Analog	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
d.	Insulin Analog Tunggal	0	0	0	0	0	0	0	0	4	80	4	27
e.	Kombinasi Insulin Analog dan OAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f.	Kombinasi Insulin Analog dan Analog	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
g.	Kombinasi Insulin Analog dan Analog dan OAD	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	1	7

penerimaan terkait hipoglikemia, total biaya tahunan perawatan hipoglikemia untuk penderita diabetes dewasa di Malaysia diperkirakan sebesar RM117,4 (USD30,0) juta, yang berarti 0,5% dari anggaran Kementerian Kesehatan (Aljunid et al., 2019).

Pola penggunaan insulin

Secara garis besar, data dapat dibagi menjadi pengguna insulin manusia, pengguna insulin analog dan pengguna kombinasi antara insulin manusia dan insulin analog. Insulin manusia digunakan 31% pasien, insulin analog digunakan 68% pasien, sedangkan kombinasi insulin manusia dan insulin analog hanya digunakan oleh 1% pasien. Data tahun 2011 (15 pasien), 2012 (20 pasien) dan 2013 (13 pasien) semuanya adalah pengguna insulin manusia. Data tahun 2016 (46 pasien), dan tahun 2017 (47 pasien) semuanya menggunakan insulin analog. Hanya ada 1 pasien pada tahun 2013 yang menggunakan kombinasi insulin manusia dan analog.

Penggunaan insulin berdasarkan jenisnya dibedakan menjadi insulin manusia tunggal, kombinasi insulin manusia dan obat anti diabetes (OAD), insulin analog tunggal, kombinasi insulin analog dan OAD, kombinasi insulin analog dan insulin analog, kombinasi insulin analog dan insulin analog dan OAD serta kombinasi insulin manusia dan insulin analog.

Data kunjungan 2011 menunjukkan

insulin manusia tunggal digunakan pada 37 kunjungan, tahun 2012 sebanyak 25 kunjungan dan tahun 2013 sebanyak 13 kunjungan. Hal ini menunjukkan jumlah penggunaan insulin manusia tunggal semakin menurun dari tahun ke tahun. Kombinasi insulin manusia dan OAD berdasarkan data 2011 digunakan pada sebanyak 58 kunjungan, tahun 2012 sebanyak 87 kunjungan dan tahun 2013 turun kembali menjadi 34 kunjungan. Dapat dilihat bahwa data penggunaan insulin manusia dari tahun ke tahun mengalami penurunan, dan sudah tidak ditemukan lagi pada tahun 2016. Data penggunaan insulin analog pada tahun 2013 digunakan pada satu pasien dan semakin meningkat penggunaannya dari tahun ke tahun yang dibuktikan dengan keseluruhan data yang diambil pada tahun 2016–2017 adalah penggunaan insulin analog dan kombinasinya. Insulin analog yang paling banyak digunakan adalah insulin analog tunggal yakni sebanyak 33 pasien dengan 163 kunjungan (24%) sedangkan pada insulin manusia yang paling banyak digunakan adalah kombinasi insulin manusia + OAD yang digunakan sebanyak 24 pasien (17%) dengan 179 kunjungan.

Outcome klinik

Jumlah kunjungan pasien dalam data penelitian sebanyak 635 kunjungan, namun hanya 250 kunjungan yang dapat dilakukan analisa *outcome* klinis. Hal ini terjadi karena

Tabel 3. Pola terapi insulin berdasarkan tahun

Tahun	Golongan Insulin															
	Insulin manusia tunggal		Kombinasi insulin manusia dan OAD		Kombinasi insulin manusia dan analog		Insulin analog tunggal		Kombinasi insulin analog dan OAD		Kombinasi insulin analog dan analog		Kombinasi insulin analog & analog & OAD			
	K	%	K	%	K	%	K	%	K	%	K	%	K	%		
2011	37	39	58	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2012	25	22	87	78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2013	13	26	34	63	3	9	0	0	0	0	0	0	0	0		
2016	0	0	0	0	0	0	86	46	59	32	40	22	4	2		
2017	0	0	0	0	0	0	77	41	46	24	51	27	15	8		

K = jumlah kunjungan pasien

Tabel 4. Hasil Uji GDP dengan Uji *Kruskal Wallis*

Golongan insulin	N (pasien)	K (kunjungan)	Mean Rank	Kruskal Wallis	P value
Insulin Manusia Tunggal	6	21	106,57		
Kombinasi Insulin Manusia dan OAD	10	57	89,38		
Insulin Analog Tunggal	15	57	89,16		
Kombinasi Insulin Analog dan Analog	7	21	94,36	6,389	0,270
Kombinasi Insulin Analog dan Analog dan OAD	1	3	152,00		
Kombinasi Insulin Analog dan OAD	6	27	105,00		
TOTAL	45	189			

Tabel 5. Hasil uji GDPP dengan uji *Kruskal Wallis*

Golongan insulin	N (pasien)	K (kunjungan)	Mean Rank	Kruskal Wallis	P value
Insulin Manusia Tunggal	6	21	119,43		
Kombinasi Insulin Manusia dan OAD	10	57	85,03		
Insulin Analog Tunggal	15	57	96,34		
Kombinasi Insulin Analog dan Analog	7	21	51,71	30,161	0,000
Kombinasi Insulin Analog dan Analog dan OAD	1	3	161,00		
Kombinasi Insulin Analog dan OAD	6	27	121,67		
TOTAL	45	189			

adanya perubahan jenis insulin yang digunakan pasien sehingga tidak dapat dianalisa *outcome*.

Data diuji normalitas dengan metode *Kolmogorov Smirnov*. Hasil uji normalitas terhadap data *outcome* menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal sehingga dilanjutkan dengan uji statistik komparatif non parametrik *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Uji *Kruskal Wallis* adalah uji nonparametrik berbasis peringkat yang tujuannya untuk menentukan adakah perbedaan signifikan secara statistik antara dua atau lebih kelompok variabel independen pada variabel dependen yang berskala data numerik (interval / rasio) dan skala ordinal. Jenis insulin yang dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* untuk nilai GDP dan GDPP sebanyak 6 golongan karena kombinasi insulin manusia dan insulin analog tidak diperoleh hasil rata-rata GDP dan GDPP dari 3 kunjungan berturut-turut. Hasil uji statistik nilai GDP ditunjukkan pada tabel 4, diperoleh P value 0,270 (P value > 0,05) yaitu tidak ada perbedaan hasil

dari pemilihan jenis insulin beserta kombinasinya terhadap nilai *outcome* klinik GDP. Hasil uji statistik nilai GDPP ditunjukkan pada tabel 5, diperoleh P value 0,000 (P value < 0,05) yaitu bahwa ada perbedaan dari pemilihan jenis insulin beserta kombinasinya terhadap nilai *outcome* klinik GDPP. Hasil uji statistik nilai HbA1C ditunjukkan pada tabel 6, diperoleh P value 0,020 (P value < 0,05) yaitu ada perbedaan dari pemilihan jenis insulin beserta kombinasinya terhadap nilai *outcome* klinik HbA1C. Jenis insulin yang dapat dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* untuk nilai HbA1C sebanyak 7 golongan karena kombinasi insulin manusia dan insulin analog terdapat nilai HbA1C.

Hasil uji perbedaan *outcome* klinik GDP dengan uji *Mann Whitney* ditampilkan pada lampiran tabel 7. Hasil uji pada kelompok terapi insulin manusia tunggal dan insulin analog tunggal menunjukkan p value 0,205 (>0,05) yang berarti bahwa tidak ada perbedaan hasil dari pemilihan jenis insulin terhadap nilai GDP.

Tabel 6. Hasil uji HbA1C dengan uji *Kruskal Wallis*

Golongan insulin	N (pasien)	K (kunjungan)	Mean Rank	Kruskal Wallis	P value
Insulin Manusia Tunggal	7	9	44,22		
Kombinasi Insulin Manusia dan Analog	1	1	8,00		
Kombinasi Insulin Manusia dan OAD	19	41	29,06		
Insulin Analog Tunggal	3	6	43,08	15,044	0,020
Kombinasi Insulin Analog dan Analog	4	4	49,25		
Kombinasi Insulin Analog dan Analog dan OAD	3	3	59,33		
Kombinasi Insulin Analog dan OAD	6	6	42,33		
TOTAL	43	70			

Tabel 7. Hasil uji perbedaan *outcome* klinik GDP dengan uji *Mann Whitney*

No.	Golongan insulin I		Rata \pm SD	Rentang	Golongan insulin II		Rata \pm SD	Rentang	P value	Keterangan
1	Insulin Tunggal	Analog	159,11 \pm 68,30	93-365	Insulin Tunggal	Manusia	164,00 \pm 40,19	116-228	0,205	Tidak berbeda Nyata
2	Insulin Tunggal	Analog	159,11 \pm 68,30	93-365	Kom OAD	Manusia +	152,3 \pm 55,40	60-313	0,961	Tidak berbeda Nyata
3	Insulin Tunggal	Analog	159,11 \pm 68,30	93-365	Kom Analog	Analog +	165,00 \pm 61,18	90-244	0,8	Tidak berbeda Nyata
4	Insulin Tunggal	Analog	159,11 \pm 68,30	93-365	Kom Analog	Analog + OAD	196,00 \pm 0	196-196	0,022	Berbeda Nyata
5	Insulin Tunggal	Analog	159,11 \pm 68,30	93-365	Kom OAD	Analog +	169,33 \pm 57,56	110-276	0,181	Tidak berbeda Nyata
6	Kom Analog	+ Analog	165,00 \pm 61,18	90-244	Insulin Tunggal	Manusia	164,00 \pm 40,19	116-228	0,571	Tidak berbeda Nyata
7	Kom Analog	+ Analog	165,00 \pm 61,18	90-244	Kom OAD	Manusia +	152,3 \pm 55,40	60-313	0,734	Tidak berbeda Nyata
8	Kom Analog	+ Analog	165,00 \pm 61,18	90-244	Kom Analog	Analog + OAD	196,00 \pm 0	196-196	0,692	Tidak berbeda Nyata
9	Kom Analog	+ Analog	165,00 \pm 61,18	90-244	Kom OAD	Analog +	169,33 \pm 57,56	110-276	0,399	Tidak berbeda Nyata
10	Kom Analog	+ Analog + OAD	196,00 \pm 0	196-196	Insulin Tunggal	Manusia	164,00 \pm 40,19	116-228	0,235	Tidak berbeda Nyata
11	Kom Analog	+ Analog + OAD	196,00 \pm 0	196-196	Kom OAD	Manusia +	152,3 \pm 55,40	60-313	0,042	Berbeda Nyata
12	Kom Analog	+ Analog + OAD	196,00 \pm 0	196-196	Kom OAD	Analog +	169,33 \pm 57,56	110-276	0,118	Tidak berbeda Nyata
13	Kom OAD	+ Analog	169,33 \pm 57,56	110-276	Insulin Tunggal	Manusia	164,00 \pm 40,19	116-228	0,779	Tidak berbeda Nyata
14	Kom OAD	+ Analog	169,33 \pm 57,56	110-276	Kom OAD	Manusia +	152,3 \pm 55,40	60-313	0,009	Berbeda Nyata
15	Insulin Tunggal	Manusia	164,00 \pm 40,19	116-228	Kom OAD	Manusia +	152,3 \pm 55,40	60-313	0,244	Tidak berbeda Nyata

Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* klinik GDP dari penggunaan insulin analog dan insulin manusia pada pasien DM tipe 2 rawat jalan.

Hasil uji perbedaan *outcome* klinik GDP dengan uji *Mann Whitney* ditampilkan pada lampiran tabel 8. Perbandingan antara insulin analog tunggal dengan kombinasi insulin manusia tunggal dengan P value 0,06 > 0,05 menunjukkan bahwa tidak berbeda nyata atau tidak ada perbedaan hasil dari pemilihan jenis insulin terhadap nilai GDP. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* klinik GDP dari penggunaan insulin analog dan insulin manusia pada pasien DM tipe 2 rawat jalan.

Hasil uji perbedaan *outcome* klinik HbA1C dengan uji *Mann Whitney* ditampilkan pada lampiran tabel 9. Hasil uji pada kelompok terapi insulin manusia tunggal dan insulin analog tunggal menunjukkan p value 0,767 yang artinya tidak berbeda nyata atau tidak ada perbedaan hasil dari pemilihan jenis insulin terhadap nilai HbA1C. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* klinik HbA1C dari penggunaan insulin analog dan insulin manusia pada pasien DM tipe 2 rawat jalan.

Hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Bibra *et al* yang menyatakan bahwa dari hasil penelitian prospektif, acak, terbuka dan terkontrol

menunjukkan bahwa terapi injeksi harian *multiple* jangka panjang dengan insulin analog pada pasien DM tipe 2 menghasilkan kontrol glukosa *postprandial* yang lebih baik daripada terapi injeksi harian *multiple* jangka panjang dengan insulin manusia. Manfaat pada insulin analog ini dikaitkan dengan peningkatan fungsi diastolik jantung, sedangkan fungsi ini tetap tidak berubah pada penggunaan insulin manusia (Bibra *et al.*, 2016). Penelitian Christianti W yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* klinik dari penggunaan insulin analog tunggal dan insulin manusia tunggal, namun ada perbedaan *outcome* klinik pada penggunaan kombinasi insulin manusia dan OAD dengan penggunaan kombinasi insulin analog dan OAD (Widya, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Jayanti TM menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara *outcome* klinik HbA1C antara insulin manusia dengan insulin analog, namun pada *outcome* klinik GDP dan GDP terdapat perbedaan (Jayanti, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Sari DP menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap *outcome* klinis dari penggunaan insulin analog dan insulin manusia (Sari Dwi Puspita, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Yuliarti EN menyatakan bahwa tidak ada perbedaan nyata dari perbandingan *outcome* klinik pada penggunaan insulin manusia dan insulin analog kecuali pada *outcome* klinik GDP antara kombinasi insulin analog dan analog dengan kombinasi insulin

Tabel 8. Hasil uji perbedaan *outcome* klinik GDPP dengan uji *Mann Whitney*

No.	Golongan insulin I		Rata2±SD	Rentang	Golongan insulin II		Rata2±SD	Rentang	P value	Keterangan
1	Insulin Tunggal	Analog	222,26±71,15	109-430	Insulin Tunggal	Manusia	240,86±47,88	180-305	0,06	Tidak berbeda Nyata
2	Insulin Tunggal	Analog	222,26±71,15	109-430	Kom OAD	Manusia +	210,85±64,15	95-264	0,128	Tidak berbeda Nyata
3	Insulin Tunggal	Analog	222,26±71,15	109-430	Kom Analog	Analog +	170,57±53,75	129-269	0,003	Berbeda Nyata
4	Insulin Tunggal	Analog	222,26±71,15	109-430	Kom Analog + OAD	Analog +	288,00±0	288-288	0,022	Berbeda Nyata
5	Insulin Tunggal	Analog	222,26±71,15	109-430	Kom OAD	Analog +	256,11±85,85	189-388	0,025	Berbeda Nyata
6	Kom Analog	Analog +	170,57±53,75	129-269	Insulin Tunggal	Manusia	240,86±47,88	180-305	0	Berbeda Nyata
7	Kom Analog	Analog +	170,57±53,75	129-269	Kom OAD	Manusia +	210,85±64,15	95-264	0,002	Berbeda Nyata
8	Kom Analog	Analog +	170,57±53,75	129-269	Kom Analog + OAD	Analog +	288,00±0	288-288	0,005	Berbeda Nyata
9	Kom Analog	Analog +	170,57±53,75	129-269	Kom OAD	Analog +	256,11±85,85	189-388	0,001	Berbeda Nyata
10	Kom Analog + OAD	Analog +	288,00±0	288-288	Insulin Tunggal	Manusia	240,86±47,88	180-305	0,047	Berbeda Nyata
11	Kom Analog + OAD	Analog +	288,00±0	288-288	Kom OAD	Manusia +	210,85±64,15	95-264	0,042	Berbeda Nyata
12	Kom Analog + OAD	Analog +	288,00±0	288-288	Kom OAD	Analog +	256,11±85,85	189-388	0,349	Tidak Berbeda Nyata
13	Kom OAD	Analog +	256,11±85,85	189-388	Insulin Tunggal	Manusia	240,86±47,88	180-305	0,639	Tidak berbeda nyata
14	Kom OAD	Analog +	256,11±85,85	189-388	Kom OAD	Manusia +	210,85±64,15	95-264	0,004	Berbeda Nyata
15	Insulin Tunggal	Manusia	240,86±47,88	180-305	Kom OAD	Manusia +	210,85±64,15	95-264	0,012	Berbeda Nyata

Tabel 9. Hasil uji perbedaan *outcome* klinik HbA1C dengan uji *Mann Whitney*

No.	Golongan insulin I		Rata2±SD	Rentang	Golongan insulin II		Rata2±SD	Rentang	P value	Keterangan
1	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	0,767	Tidak berbeda Nyata
2	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	0,486	Tidak berbeda Nyata
3	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Kom + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	0,033	Berbeda Nyata
4	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,953	Tidak berbeda Nyata
5	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	0,2	Tidak berbeda Nyata
6	Insulin Tunggal	Manusia	9,26±1,27	7,0-10,0	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	0,026	Berbeda Nyata
7	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	0,231	Tidak berbeda Nyata
8	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	0,127	Tidak berbeda Nyata
9	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	0,147	Tidak berbeda Nyata
10	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	Kom + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	0,18	Tidak berbeda Nyata
11	Kom Analog	Manusia +	6,5±0	6,5-6,5	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,317	Tidak berbeda Nyata
12	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	0,085	Tidak berbeda Nyata
13	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	0,094	Tidak berbeda Nyata
14	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	Kom + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	0,024	Berbeda Nyata
15	Kom OAD	Manusia +	8,07±1,69	5,2-12,2	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,142	Tidak berbeda Nyata
16	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	0,389	Tidak berbeda Nyata
17	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	Kom + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	0,435	Tidak berbeda Nyata
18	Insulin Tunggal	Analog	9,23±1,76	7,9-11,55	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,748	Tidak berbeda Nyata
19	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	Kom + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	1	Tidak berbeda Nyata
20	Kom Analog	Analog +	9,92±2,27	7,2-11,8	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,592	Tidak berbeda Nyata
21	Kom Analog + OAD	Analog +	10,83±0,74	10,0-11,4	Kom OAD	Analog +	9,07±1,63	6,2-11,10	0,068	Tidak berbeda Nyata

manusia dan insulin analog (Ninung, 2019).

Penelitian yang dilakukan pada sekelompok besar pasien dengan DM tipe 2 membuktikan bahwa insulin *premixed* baik analog maupun manusia sama – sama efisien dan aman. Pasien yang diobati dengan insulin analog menunjukkan hasil yang signifikan lebih baik pada penurunan GDP, GDPP dan HbA1C, namun dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Roach *et al* menyatakan bahwa penurunan HbA1C sebanding pada pasien yang menggunakan insulin *premixed* baik manusia maupun analog (Nabrdalik *et al.*, 2018). Penelitian lain menyatakan ulasan *Cochrane Collaboration* tidak memberikan hasil yang menunjukkan bahwa insulin analog memberikan keuntungan yang relevan dibandingkan dengan insulin manusia (Lisboa, Eugenio and Fernandes, 2017).

Studi yang dilakukan oleh Sanches *et al* menyatakan bahwa perbandingan langsung dan tidak langsung konsisten dan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara insulin manusia dan insulin analog dalam efikasi atau keamanan. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik di antara perawatan insulin kerja pendek. Singkatnya, hasil ini menunjukkan bahwa hanya ada sedikit perbedaan dalam kontrol dan keamanan glikemik antara analog manusia dan insulin (aksi panjang dan pendek) (Sanches *et al.*, 2013).

Hasil penelitian Hermansen *et al* menyatakan hal yang berbeda yaitu bahwa terapi basal bolus menggunakan insulin detemir / insulin aspart menawarkan keseimbangan kontrol dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan insulin NPH / insulin manusia biasa. Variabilitas yang rendah dan lebih banyak profil aksi fisiologis yang dihasilkan dengan insulin analog ini menghasilkan peningkatan kontrol glikemik dengan resiko hipoglikemia yang lebih rendah dan tidak ada peningkatan berat badan secara bersamaan (Hermansen *et al.*, 2004).

Hasil *review* lain menyatakan insulin analog memiliki hasil klinis yang serupa dengan insulin manusia. Namun, data yang lebih baru menunjukkan insulin analog jangka panjang memberikan manfaat dalam mengurangi risiko hipoglikemia berat pada pasien risiko tinggi dengan diabetes tipe 1. Badan Manajemen Farmasi (PHARMAC) di Selandia Baru, telah merekomendasikan insulin manusia sebagai terapi lini pertama, dengan insulin analog dicadangkan untuk pasien diabetes tipe 1 yang gaya hidupnya secara signifikan terganggu oleh hipoglikemia simtomatik berulang. *American Diabetes Association* (ADA) juga mendukung penggunaan insulin analog jangka panjang pada diabetes tipe 1 untuk menghindari risiko

hipoglikemia dan untuk pasien dengan diabetes tipe 2 dengan risiko hipoglikemia yang tinggi (Kehlenbrink *et al.*, 2017).

Studi hasil *review* sistemik dan meta analisa terhadap *randomized controlled trials* (RCTs) menyatakan bahwa insulin analog *short-acting* dikaitkan dengan penurunan episode total hipoglikemia, *hipoglikemia nocturnal*, hipoglikemia parah dan penurunan level glukosa *postprandial* serta penurunan HbA1C dibandingkan dengan insulin manusia regular (Melo *et al.*, 2019).

Keuntungan penggunaan insulin analog adalah penurunan insiden hipoglikemia dan penambahan berat badan, dua ketakutan utama yang dimiliki pasien dan fisiologis ketika mengintensifkan terapi diabetes. Insulin glargine, analog basal pertama, disetujui berdasarkan penurunan signifikan *hipoglikemia nocturnal* (sebesar 42-48%) dibandingkan dengan NPH. Penggunaannya telah terbukti meningkatkan kepatuhan pengobatan dan kepuasan perawatan karena injeksi yang lebih sedikit, fleksibilitas waktu pengaturan analog basal, kurang penyesuaian dosis, penyesuaian waktu makan, waktu pemberian layanan analog prandial, serta perangkat injeksi yang ramah pengguna. Terlepas dari pendapat yang berlaku, ada juga bukti keuntungan farmakoekonomi dengan analog insulin terutama karena pengurangan klaim terkait hipoglikemia dan biaya rawat inap rumah sakit yang lebih rendah (Grunberger, 2014).

Insulin lispro, insulin aspart dan insulin glulisine telah dibandingkan dengan insulin manusia dalam uji basal bolus terapi pada diabetes tipe 2. Semua 3 jenis insulin analog tersebut menunjukkan penurunan HbA1C dan superior yang serupa sedangkan pada kontrol glukosa *postprandial* lebih superior dibandingkan dengan insulin manusia. Tingkat hipoglikemia antar kelompok serupa, dengan kecenderungan pada penurunan hipoglikemia *nocturnal* pada penggunaan insulin lispro. Secara keseluruhan, analog kerja cepat tidak berbeda secara signifikan dari insulin manusia dalam penurunan HbA1C, tetapi glukosa *postprandial* secara signifikan lebih rendah dengan penggunaan analog, khususnya pada nilai pasca sarapan dan pasca makan malam (Tibaldi, 2014).

KESIMPULAN

Berdasarkan analisa diatas dapat diambil kesimpulan yaitu insulin analog yang paling banyak digunakan adalah insulin analog tunggal yakni sebanyak 33 pasien dengan 163 kunjungan (24%) sedangkan pada insulin manusia yang paling banyak digunakan adalah kombinasi insulin manusia dan OAD yang digunakan sebanyak 24 pasien (17%) dengan

179 kunjungan. Kejadian hipoglikemia pada insulin manusia lebih tinggi yakni sebanyak 10 kejadian (67%) sedangkan pada insulin analog sebanyak 5 kejadian (33%). Tidak ada perbedaan *outcome* klinik dari penggunaan insulin analog tunggal dan insulin manusia tunggal pada nilai GDP, GDPP dan HbA1C.

DAFTAR PUSTAKA

- Aljunid, S. M. *et al.* (2019) 'Economic burden of hypoglycemia for type II diabetes mellitus patients in Malaysia', *PLoS ONE*, 14(10), pp. 1 – 10. doi: 10.1371/journal.pone.0211248.
- Association, A. D. (2018) 'Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018', *Diabetes care*, 41(9), pp. 2045–2047. doi: 10.2337/dc18-su09.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI (2018) 'Laporan Riskesdas 2018', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 181 – 222. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Bardisi, W. M. *et al.* (2015) 'primary care centers', 36(7), pp. 829 – 833. doi: 10.15537/smj.2015.7.11409.
- Bibra, H. Von *et al.* (2016) 'Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin : a randomized controlled long - term study', *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central, pp. 1–11. doi: 10.1186/s12933-015-0320-2.
- Grunberger, G. (2014) 'Insulin analogsdare they worth it', *Diabetes Care*, 37(6), pp. 1767–1770. doi: 10.2337/dc14-0031.
- Hermansen, K. *et al.* (2004) 'Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes', *Diabetologia*, 47(4), pp. 622–629. doi: 10.1007/s00125-004-1365-z.
- Jayanti, T. M. (2020) *evaluasi dan analisis profil pengobatan, biaya dan outcome clinic insulin manusia dan insulin analog pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS MMC tahun 2016 - 2017*. Universitas Pancasila.
- Kehlenbrink, S. *et al.* (2017) 'Review of The Evidence on Insulin and Iys Use In Diabetes', *Health Action International Overtoom*, 60(20), pp. 412–4523.
- Lisboa, E. S., Eugenio, L. and Fernandes, P. (1857) 'Why do people appeal to the courts for access to medication ? The case of insulin analogues in Bahia (Brazil)', pp. 1857–1864. doi: 10.1590/1413-81232017226.33922016.
- Melo, K. F. S. *et al.* (2019) 'Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences', *Diabetology and Metabolic Syndrome*. BioMed Central, 11(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s13098-018-0397-3.
- Nabrdalik, K. *et al.* (2018) 'Efficacy , Safety , and Quality of Treatment Satisfaction of Premixed Human and Analogue Insulin Regimens in a Large Cohort of Type 2 Diabetic Patients : PROGENS BENEFIT Observational Study'. Hindawi, 2018. doi: 10.1155/2018/6536178.
- Ninung, Y. E. (2019) *Evaluasi profil pengobatan, perbandingan biaya dan outcome klinik insulin manusia dan analog pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RS medistra tahun 2012 - 2013*. Universitas Pancasila.
- Sanches, A. C. C. *et al.* (2013) 'Insulin analogues Versus Human Insulin in Type 1 diabetes: Direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(3), pp. 501–509. doi: 10.1590/S1984-82502013000300011.
- Sari Dwi Puspita (2019) *Evaluasi profil pengobatan, biaya serta outcome klinis penggunaan insulin manusia dan analog pada pasien BPJS DM tipe 2 di RSUD pasar rebo periode 2016 - 2017*. Universitas Pancasila.
- Sharma, A. and Kaplan, W. A. (2016) 'Challenges constraining access to insulin in the private-sector market of Delhi , India', pp. 1–13. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000112.
- Soelistijo, S. A. *et al.* (2019) 'Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019', *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp. 1–117.
- Tibaldi, J. M. (2014) 'Evolution of insulin: From human to analog', *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc, 127(10), pp. S 25 – S 38 . doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.005.
- Widya, C. (2019) *Evaluasi profil pengobatan, outcome klinik serta perbandingan biaya insulin manusia dan insulin analog pasien BPJS DM tipe 2 di RSK Sitanala tahun 2016 - 2017*. Universitas Pancasila.