

**EVALUASI ADVERSE DRUG REACTIONS (ADRs) ANTIDIABETES
ORAL BERDASARKAN ALGORITMA NARANJO DI RAWAT INAP
SOEWONDO PATI PERIODE JANUARI 2020 – DESEMBER 2022**

Putri Kartika Sari¹, Ovikariani^{2}, Gilang Rizky Al Farizi³, Fransisca Gloria⁴*

^{1,3,4}Universitas Telogorejo Semarang

²Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

Email* : ovikariani@stikesnas.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit gangguan metabolisme kronis yang disebabkan karena faktor genetik akibat berkurangnya produksi insulin oleh pankreas yang diindikasikan dari kenaikan kadar gula darah sehingga menyebabkan komplikasi kronik baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler akibat insufisiensi fungsi insulin. Tujuan : Mengevaluasi ADRs pada pasien antidiabetes berdasarkan algoritma naranjo di rawat inap Rumah Sakit Soewondo Kabupaten Pati. Metode Penelitian : Dalam penelitian ini menggunakan penelitian kuantitatif dimana data yang diperoleh berupa angka-angka. Jenis penelitian yang digunakan bersifat deskriptif, dikarenakan penelitian ini menggambarkan fenomena masalah kesehatan berupa kejadian efek samping dari penyakit diabetes melitus di RS Soewondo Kabupaten Pati. Hasil : Pasien Diabetes Mellitus di Rawat Inap di Rumah Sakit Soewondo Pati yang paling banyak terjadi adalah pusing dengan persentase sebanyak 21,1%, penggunaan metformin kombinasi 2 obat pada pasien DM dapat menyebabkan mual, muntah dan pusing. diperoleh bahwa tingkat kejadian ADR pada skor 5-8 dengan derajat kepastian probable (Dapat Terjadi ESO) memiliki persentase paling tinggi yakni (55,5%). Berdasarkan jenis kelamin laki – laki sebanyak 43 pasien (52,2%) dan perempuan sebanyak 47 pasien (47,7%). dapat diketahui bahwa selama periode tahun januari 2020 – desember 2022 pada usia 30-40 tahun terdapat 20 pasien dengan persentase sebanyak (22,2%), usia 41-50 tahun terdapat 25 pasien dengan persentase sebanyak (27,7%), sedangkan usia 51-60 tahun terdapat 45 pasien dengan persentase sebanyak (50,0%). Kesimpulan : ADRs antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo pada pasien DM di rawat inap Soewondo Pati, dapat diperoleh nilai yang paling banyak antara kategori 5-8 yang artinya “Dapat Terjadi ESO” (Probable).

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Algoritma Naranjo, Tipe II

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus (DM) is a group of chronic metabolic disorders caused by genetic factors due to reduced insulin production by the pancreas which is indicated by an increase in blood sugar levels causing chronic complications both microvascular and macrovascular due to insufficient insulin function. Objective: To evaluate ADRs. in antidiabetic patients based on the Naranjo algorithm in the Soewondo Hospital, Pati Regency. Research Methods: In this study using quantitative research where the data obtained is in the form of numbers. The type of research used is descriptive, because this research describes the phenomenon of health problems in the form of side effects from diabetes mellitus in Soewondo Hospital, Pati Regency. Results: In patients with diabetes mellitus inpatient at Soewondo Hospital Pati, the most frequent occurrence was dizziness with a percentage of 21.1%. The use of metformin in combination with 2 drugs in DM patients can cause nausea, vomiting and dizziness. it was found that the incidence rate of ADR at a score of 5-8 with a degree of probable certainty (ESO could occur) had the highest percentage (55.5%). Based on gender, there were 43 male patients (52.2%) and 47 female patients (47.7%). It can be seen that during the period January 2020 - December 2022 at the age of 30-40 years there were 20 patients with a percentage of (22.2%), aged 41-50 years there were 25 patients with a percentage of (27.7%), while the 51-60 years there were 45 patients with a percentage of (50.0%). Conclusion: Antidiabetic ADRs based on the Naranjo Algorithm in DM patients in Soewondo Pati inpatient care, the most values can be obtained between categories 5-8 which means "ESO may occur (Probable).

Keywords: Diabetes Mellitus, Naranjo Algorithm, Type II

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit gangguan metabolisme kronis yang disebabkan karena faktor genetik akibat berkurangnya produksi insulin oleh pankreas yang diindikasikan dari kenaikan kadar gula darah sehingga menyebabkan komplikasi kronik baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler akibat insufisiensi fungsi insulin. (9) Angka kejadian pasien diabetes pada negara berkembang seperti Indonesia saat ini menduduki posisi ke-6 sebagai negara dengan jumlah pasien diabetes usia pada 20-79 tahun yakni sejumlah 10,3 milyar orang pada tahun 2017 serta diperkirakan akan terus bertambah sejumlah 16,7 milyar orang di tahun 2045 (2).

Diabetes melitus (DM) menggambarkan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Orang dengan diabetes memiliki peningkatan risiko mengembangkan sejumlah masalah kesehatan serius yang mengancam jiwa sehingga lebih tinggi biaya perawatan medis, penurunan kualitas hidup dan peningkatan kematian. (12) Kadar glukosa darah yang terus-menerus tinggi menyebabkan kerusakan pembuluh darah umum yang mempengaruhi jantung, mata, ginjal dan saraf dan mengakibatkan berbagai komplikasi Prevalensi global diabetes dan gangguan glukosa toleransi pada orang dewasa telah meningkat selama beberapa dekade terakhir. Laju perubahan prevalensi diabetes pada banyak orang negara dan wilayah telah didorong oleh urbanisasi yang cepat dan perubahan dramatis menuju gaya hidup menetap. (7) Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF) Atlas 2017, Saat ini Indonesia memiliki tingkat penderita diabetes tertinggi ke-6 didunia dengan populasi antara 20 dan 79 tahun atau 10,3 juta orang, dan diperkirakan angka ini akan terus meningkat menjadi 16,7 juta orang pada tahun 2045. Menurut hasil penilaian kesehatan nasional, ada peningkatan penyakit yang tidak dapat disembuhkan seperti diabetes, hipertensi, stroke, dan penyakit yang ditimbulkan sendiri. Kejadian ini diprediksi akan terus bergerak maju. (7)

Adverse Drug Reaction (ADRs) adalah efek samping atau respons yang tidak diinginkan yang terjadi ketika menggunakan obat selama penyesuaian dosis, infeksi

, diagnosis, dan pengobatan. ADR adalah satu-satunya masalah terpenting yang berkaitan dengan penggunaan obat-obatan, khususnya dalam konteks farmakovigilans, oleh karena itu penyelesaiannya adalah komponen farmakovigilans. Reaksi yang sangat merugikan atau tidak menyenangkan, yang diakibatkan oleh intervensi terkait penggunaan produk obat, yang memprediksi adanya bahaya dari pemberian di masa mendatang dan memerlukan pencegahan atau pengobatan khusus, atau perubahan dosis, atau penghentian produk. (15)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif kuantitatif dengan teknik total sampling. Subjek penelitian adalah pasien rawat inap dengan diagnosis DM tipe II yang mendapatkan terapi antidiabetik oral di RSUD Soewondo Pati periode Januari 2020 hingga Desember 2022. Kriteria inklusi adalah pasien usia >18 tahun, memiliki rekam medis lengkap termasuk catatan MESO. Pasien yang menggunakan terapi insulin tunggal atau kombinasi insulin dikecualikan. Data dianalisis menggunakan algoritma Naranjo yang mengklasifikasikan ADRs ke dalam kategori: *definite, probable, possible, doubtful*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di RS Soewondo Kabupaten Pati pada periode Januari 2020 – Desember 2022 dengan jumlah populasi sebanyak 862. Evaluasi (ADRs) di rawat inap Soewondo Kabupaten Pati diperoleh dari data rekam medik pasien dengan pengambilan sampel sebanyak 90 pasien yang dimana semua sampel telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang termasuk kriteria inklusi yaitu pasien yang di diagnosis Diabetes melitus dengan catatan Meso yang lengkap, pasien usia >18 tahun. Adapun pasien yang tidak masuk dalam kriteria eksklusi yaitu pasien DM dengan catatan Meso tidak lengkap dan pasien dengan terapi insulin tunggal dan kombinasi insulin.

Karakteristik Pasien dan Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Pada Diabetes Melitus tipe II di Rawat Inap Soewondo Pati

Berdasarkan data yang diambil dari data rekam medik pasien terdapat 90 pasien penderita DM tipe II yang memenuhi kriteria inklusi. Data rekam medik

yang diambil yaitu data karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, suku. Untuk data suku tidak terdapat di rekam medis jadi peneliti hanya mengambil data usia dan jenis kelamin. Dapat dilihat pada **Tabel 1** dibawah ini.

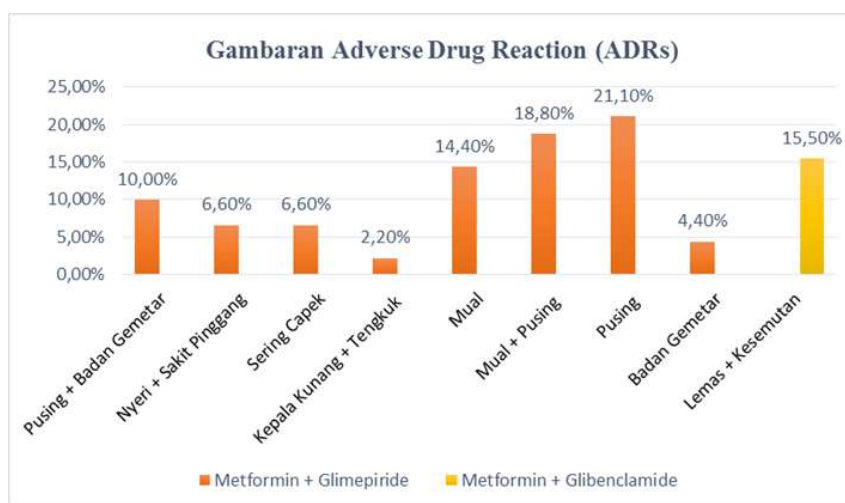
Tabel 1. Karakteristik Pasien dan Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Pada Diabetes Melitus tipe II

No	Keterangan	Frekuensi (n=90)	Percent (%)
Karakteristik Pasien			
1	Jenis kelamin		
	a. Perempuan	47	52,2
	b. Laki-laki	43	47,7
2	Usia		
	a. 30 - 40 Tahun	20	22,2
	b. 41 - 50 Tahun	25	27,7
3	c. 51 - 60 Tahun	45	50,0
Kombinasi 2 Obat			
	a. Metformin + Glimepiride	76	84,4
	b. Metformin + Glibenklamid	14	15,5

Berdasarkan jenis kelamin laki – laki sebanyak 43 pasien (52,2%) dan perempuan sebanyak 47 pasien (47,7%). dapat diketahui bahwa selama periode tahun januari 2020 – desember 2022 pada usia 30-40 tahun terdapat 20 pasien dengan persentase sebanyak (22,2%), usia 41-50 tahun terdapat 25 pasien dengan persentase sebanyak (27,7%), sedangkan usia 51-60 tahun terdapat 45 pasien dengan persentase sebanyak (50,0%). Semakin tingginya usia juga dapat mempengaruhi terjadinya penyakit DM tipe II. Sesuai dengan teori bahwa usia sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan kadar glukosa darah. Semakin bertambahnya usia maka akan terjadi perubahan komposisi tubuh, penurunan aktivitas fisik yang dapat mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah reseptor insulin sehingga menyebabkan kecepatan glukosa transporter-4 (GLUT-4) juga akan menurun. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan glukosa karena

menurunnya sensitivitas insulin Penelitian serupa yang dilakukan oleh Putra *et al.*, (11) Evaluasi Adverse Drug Reaction Antidiabetes Berdasarkan Algoritma Naranjo Di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Desember 2011-2012 juga menunjukkan hasil usia 50 – 60 tahun paling banyak menderita DM yakni terdapat 13 pasien (43,3%) dari 30 populasi. Dari hasil penelitian juga didapatkan pasien terbanyak yakni berjenis kelamin perempuan sebanyak 17 pasien (56,7%), dari 30 populasi dikarenakan perempuan gemar makan-makanan yang manis seperti roti-rotian dan segala macam makanan yang memiliki tingkat karbohidrat yang tinggi, makanan tersebut merupakan faktor timbulnya penyakit DM. Hal ini didukung oleh hasil penelitian oleh Putra *et al.*, (11) “Evaluasi Adverse Drug Reaction Antidiabetes Berdasarkan Algoritma Naranjo Di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Desember 2011-2012” yang mengatakan bahwa, faktor resiko seperti obesitas, pola makan, kurang aktivitas dan riwayat DM yang menyebabkan tingginya kejadian DM pada perempuan.

Berdasarkan Tabel diatas menunjukkan bahwa penggunaan obat antidiabetika oral pasien DM di rumah sakit Soewondo Pati terapi obat diberikan dengan 2 kombinasi, yaitu golongan Sulfonilurea (Glimepirid) dan Biguanid (Metformin) sebanyak 76 pasien dengan presentase 84,4% dan penggunaan terapi kombinasi Metformin (Biguanid) dan Glibenclamid (Sulfonylurea) sebanyak 14 pasien dengan presentase 15,5%. Terapi kombinasi memiliki risiko toksisitas dan efek samping. Dua atau lebih antidiabetik dengan mekanisme kerja yang berbeda bila digunakan secara bersama dapat memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol kadar gula darah. (9). Sulfonilurea adalah obat yang tepat untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan sangat cepat, namun terjadi peningkatan HbA1c pada pemberian sulfonilurea tersebut. Penurunan glukosa darah yang cepat ini mengakibatkan banyak laporan efek samping yang ditimbulkan obat golongan sulfonilurea ini yakni berupa efek hipoglikemia yang dalam keadaan fatal dapat menurunkan kesadaran pasien (10). Kecenderungan hipoglikemia pada lansia disebabkan oleh karena metabolisme sulfonilurea lebih lambat. Hipoglikemia pada lansia tidak mudah dikenali karena timbulnya perlahan tanpa tanda akut dan dapat menimbulkan gangguan pada otak sampai koma

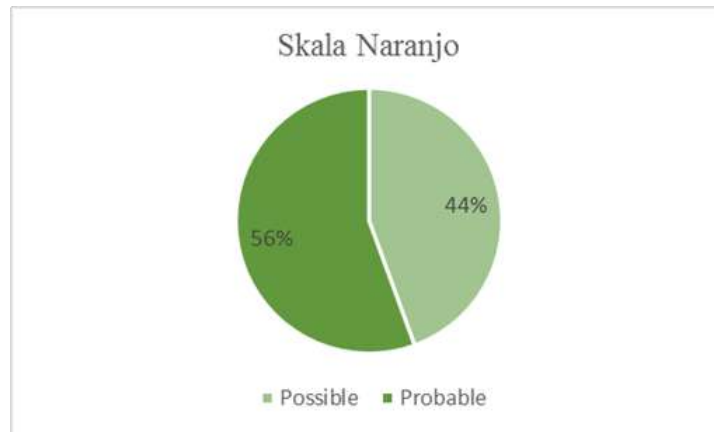


Gambar 1. Gambaran Adverse Drug Reaction (ADRs) Pada Pasien Diabetes Melitus

Berdasarkan Grafik 1 (ADR) pada Pasien Diabetes Mellitus di Rawat Inap di Rumah Sakit Soewondo Pati yang paling banyak terjadi adalah pusing dengan persentase sebanyak 21,1%. Menurut Lacy *et al.*, (8), penggunaan metformin kombinasi 2 obat pada pasien DM dapat menyebabkan mual, muntah dan pusing. Penelitian yang dilakukan oleh Desiani dan Anindhita (2020) di RSUD Benda Kota Pekalongan juga menemukan pasien yang menggunakan metformin 2 dari 3 pasien mengalami mual dan pusing. Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT₃) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah (8).

Penggunaan kombinasi metformin dan glibenclamide dapat menyebabkan lemas,kesemutan. Penelitian yang dilakukan oleh Dian Handayani (2022) di Kota Bengkulu juga menemukan bahwa pasien yang menggunakan kombinasi metformin dan glibenclamide juga mengalami lemas, kesemutan dengan presentase 55,3% dari 65 pasien. Penggunaan obat antidiabetes oral golongan biguanid yang paling banyak diresepkan yakni metformin sejumlah 45 pasien (69,23%). Metformin paling banyak dipakai sebagai terapi untuk mengontrol kadar gula darah pada diabetes melitus tipe 2 (13). Mekanisme kerja utamanya dengan menurunkan kadar gula darah sehingga terjadi penurunan glukoneogenesis hati. Metformin dapat menaikkan insulin mediated glucose uptake di jaringan perifer. Penyerapan

obat metformin menjadi tidak optimal jika diberikan bersama makanan. Efek samping yang paling sering terjadi yakni gangguan saluran pencernaan seperti lemas, kesemutan, mual, muntah, serta nyeri abdomen (14).



Gambar 2. Rekapitulasi Angka Kejadian Adverse Drug Reaction (ADRs) pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Skala Naranjo

Rekapitulasi Angka kejadian ADR yang diperoleh dari hasil analisis menggunakan algoritma naranjo dalam penelitian ini dapat dilihat dari **Gambar 2**, Berdasarkan hasil **Gambar 2** diperoleh bahwa tingkat kejadian ADR pada skor 5-8 dengan derajat kepastian probable (Dapat Terjadi ESO) memiliki persentase paling tinggi yakni (55,5%). Menurut penelitian “Evaluasi Adverse Drug Reaction (ADR) Antidiabetes Pada Geriatri Berdasarkan Algoritma Naranjo Di Kota Bengkulu” diperoleh bahwa tingkat kejadian ADR pada skor 5-8 dengan derajat kepastian probable (Dapat Terjadi ESO) dan memiliki persentase paling tinggi (26,2%). (3) Kejadian ADRs dikarenakan perbedaan efek obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya faktor obat, adanya penyakit penyerta, dan kondisi metabolisme tubuh yang sudah menurun sehingga dapat menimbulkan perubahan respon obat dan munculnya ADR. masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda. Menurut penelitian (3) “Evaluasi Adverse Drug Reaction (ADR) Antidiabetes Pada Geriatri Berdasarkan Algoritma Naranjo Di Kota Bengkulu” diperoleh bahwa tingkat kejadian ADR pada skor 5-8 dengan derajat kepastian probable (Dapat Terjadi ESO) dan memiliki persentase

paling tinggi (26,2%). Kejadian ADRs dikarenakan perbedaan efek obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya faktor obat, adanya penyakit penyerta, dan kondisi metabolisme tubuh yang sudah menurun sehingga dapat menimbulkan perubahan respon obat dan munculnya ADR. masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda. Pengkajian efek samping penggunaan obat dilakukan dengan algoritma naranjo. Algoritma ini mengukur potensi efek samping melalui kuesioner dengan skala tertentu yang menunjukkan besar potensi efek samping pada suatu terapi. Algoritma Naranjo dipilih karena dapat menganalisis kejadian efek samping secara kuantitatif (1). Faktor usia juga mempengaruhi terjadinya ADR karena adanya perubahan farmakokinetika seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat, dan faktor – faktor tersebut sangat bergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita. Perbedaan secara genetik dalam laju metabolisme pada banyak obat sehingga meskipun obat diberikan dengan dosis yang sama dalam mg/kg akan menghasilkan variasi kadar sangat besar didalam plasma pada pasien yang berbeda.

KESIMPULAN

ADRs antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo pada pasien DM di rawat inap Soewondo Pati, dapat diperoleh nilai yang paling banyak antara kategori 5-8 yang artinya “Dapat Terjadi ESO” (Probable). Berdasarkan hasil penelitian pasien DM tipe II di rawat inap Soewondo Pati, terdapat kejadian ADRs pada penggunaan obat pada pasien antidiabetes. Diharapkan pada Penelitian selanjutnya bisa melakukan evaluasi Perbandingan Kejadian Adverse Drug Reactions (ADRs) antara Penggunaan Antidiabetes Oral Tunggal dan Kombinasi pada Pasien Diabetes Tipe 2 dengan tujuan untuk Mengetahui apakah kombinasi obat antidiabetes lebih berisiko menimbulkan ADR dibandingkan monoterapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam kegiatan penelitian ini..

DAFTAR PUSTAKA

1. Achmad A. Kejadian efek samping potensial terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus berdasarkan algoritme Naranjo. *Pharm J Indones*. 2017;2(2):45–50.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Rocha FJD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81.
3. Handayani D. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2022;7(3).
4. DiPiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, DiPiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
5. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
6. Isnaini N, Mulyani. Studi farmakovigilans obat antidiabetes pada pasien rawat jalan diabetes melitus tipe II di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *J Ilmiah Ibnu Sina*. 2018;3(2):285–93.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *InfoDATIN: Situasi dan analisis lanjut usia*. Jakarta: Kemenkes RI; 2017.
8. Lacy CF, Armstrong L, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook*. 22nd ed. Hudson (OH): Lexi-Comp; 2014. p. 954–6
9. PERKENI. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PERKENI; 2011. p. 6, 21–36
10. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan monoterapi dan kombinasi terapi sulfonilurea-metformin terhadap pasien diabetes melitus tipe 2. *Majority*. 2017;6(1):55–59
11. Putra RJS, Achmad A, Racma H. Kejadian efek samping potensial terapi obat antidiabetes pasien diabetes melitus berdasarkan algoritma Naranjo. *Pharm J Indones*. 2017;2(2):45–50.
12. Lubis MA, Suprianto S. Analisis cost-effectiveness penggunaan antidiabetik oral pada pasien DM tipe 2 rawat jalan peserta BPJS di RSU

Haji Medan. *J Dunia Farmasi*. 2018;2(3):128–47.

13. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):335–41
14. Li XX, Zhuo L, Zhang Y, Yang YH, Zhang H, Zhan SY, Zhai SD. The incidence and risk factors for adverse drug reactions related to Tanreqing injection: a large population-based study in China. *Front Pharmacol*. 2020;10:1523
15. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9