

**EVALUASI ADVERSE DRUG REACTION (ADR)  
ANTIDIABETES PADA GERIATRI BERDASARKAN  
ALGORITMA NARANJO DI KOTA BENGKULU**

**EVALUATION OF ANTIDIABETIC ADVERSE DRUG REACTION  
IN GERIATRICS BASED ON THE NARANJO ALGORITHM IN  
BENGKULU CITY**

**Dian Handayani<sup>1\*</sup>, Reza Rahmawati<sup>1</sup>, Yona Harianti Putri<sup>1</sup>, Petri Siti  
Khodijah<sup>1</sup>, Eni Kurniati<sup>1</sup>, Violina Aniza<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Bengkulu, Jalan WR Supratman, Kandang  
Limun, Kota Bengkulu

\*Email Corresponding: [apotekerdian25@gmail.com](mailto:apotekerdian25@gmail.com)

**Submitted: 30 June 2022**

**Revised: 18 July 2022**

**Accepted: 21 July 2022**

**ABSTRAK**

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok penyakit yang ditunjukkan dengan adanya kelainan metabolik heterogen yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Penggunaan obat antidiabetes dapat menimbulkan *adverse drug reaction* terutama pada geriatri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian *adverse drug reaction* antidiabetes pada geriatri di Kota Bengkulu. Jenis penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan pengambilan data pasien secara *concurrent*. Penelitian dilakukan di Kota Bengkulu. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 65 pasien geriatri dengan diabetes melitus yang mendapat obat antidiabetik serta bersedia mengisi kuesioner algoritma naranjo. Hasil penelitian berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan algoritma naranjo persentase kejadian ADR pada pasien geriatri dengan diabetes melitus adalah 12,3% dengan derajat kepastian *probable* (besar kemungkinan) dan 26,2% *possible* (mungkin). Farmasis dapat berperan dalam identifikasi ADRs melalui kolaborasi dengan tenaga kesehatan lain sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan terhadap ADRs pada pasien geriatri.

**Kata kunci :** *adverse drug reaction*, diabetes melitus, naranjo, kota bengkulu

**ABSTRACT**

*Diabetes melitus (DM) is a heterogeneous group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia. The use of antidiabetic drugs can cause adverse drug reactions, especially in geriatrics. The purpose of this study was to determine the incidence of antidiabetic adverse drug reaction in geriatrics in Bengkulu city. This study is a cross sectional design with concurrent patient data collection. The research was conducted in Bengkulu city. The number of samples in this study were 65 geriatric patients with diabetes mellitus who received antidiabetic drugs and were willing to fill out the Naranjo algorithm questionnaire. The results showed based on causality assessment using the Naranjo algorithm, the percentage of ADR incidence in geriatric patients with diabetes mellitus was 12,3% with a category *probable* (most likely) and 26,2% *possible*. The finding of our study in adverse drug reactions (ADRs) identification supports pharmacists in building effective collaboration between health professional physician-pharmacist-nurse to identify and to prevent adverse drug reactions (ADRs) in geriatric patient.*

**Keywords:** *adverse drug reaction*, diabetes mellitus, naranjo, Bengkulu City

## 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 ([Dipiro, 2016](#)). 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 ([Cho et al, 2018](#)). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar, menyatakan terdapat peningkatan kenaikan penyakit tidak menular seperti diabetes, hipertensi, stroke, dan penyakit sendi. Kejadian tersebut diprediksi akan terus berlanjut ([Kementrian Kesehatan RI, 2017](#)). Terapi pengobatan diabetes melitus yang digunakan adalah terapi obat hipoglikemia yang bisa diberikan secara tunggal maupun kombinasi. Untuk pasien geriatri, pemberian terapi kombinasi ini wajib diperhatikan mempertimbangkan fungsi organ serta aktivitas fisik yang telah terjadi penurunan. Perubahan fisiologi untuk pasien geriatri mempengaruhi kinerja farmakokinetik serta farmakodinamik obat. Maka disarankan guna penentuan obat yang tepat serta pemberian dosis yang diselaraskan terhadap kondisi pasien geriatri. Hal itu berhubungan terhadap pencapaian *outcome* serta pencegahan terjadinya *adverse drug reaction* (ADR) ([Donnatus, 1999](#)). Suatu persoalan akibat penggunaan obat yakni terjadinya *adverse drug reaction* (ADR) atau reaksi obat yang tidak diharapkan. Kejadian ADR ini terjadi peningkatan 3% hingga 12% jumlah pasien serta peningkatan 5% hingga 10% biaya perawatan di negara barat dampak adanya ADR ([Christine dkk, 2007](#)). ADR bisa dibagi jadi dua tipe, yaitu tipe A serta tipe B. Dalam penelitian ini lebih memfokuskan pada ADR tipe A sebab ADR tipe A paling biasa terjadi terkait dosis obat yang digunakan serta efek farmakologi suatu obat. Selain itu, ADR tipe A disebut juga dengan efek samping. Hampir 80% ADR yakni tipe A. Sejumlah ADR tipe A adalah reaksi dampak kegagalan dosis individual seorang pasien yang mempunyai dosis pada jangkauan normal, namun gangguan fungsi ginjal serta hati mempengaruhi *klirens* obat serta bisa berdampak ke ADR ([Lee, 2006](#)). Untuk tujuan dari penelitian ini yakni guna mengidentifikasi angka kejadian ADR, obat yang berisiko mengakibatkan ADR, serta menilai kausalitas ADR yang diakibatkan oleh obat antidiabetes. Penilaian angka kejadian ADR pada penelitian ini memakai algoritma naranjo yang didesain oleh naranjo guna menentukan apakah efek yang merugikan diakibatkan oleh obat atau faktor lain. Pada algoritma naranjo ada 10 pertanyaan yang dipakai guna menilai apakah efek merugikan itu diakibatkan oleh pemakaian obat serta dipakai guna menunjukkan kejadian efek samping ([Naranjo, 1981](#); [Doherty, 2009](#)).

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Kota Bengkulu pada bulan Agustus 2021 dengan menggunakan algoritma naranjo dan pengamatan jenis penggunaan obat antidiabetic pada pasien menggunakan resep. Data yang diambil berdasarkan resep adalah identitas pasien berupa nama, usia, jenis kelamin, diagnose, dan profil pengobatan.

### Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini ialah penelitian *observasional analitik* menggunakan desain *cross sectional* dengan pengambilan data pasien secara *concurrent*. Penelitian telah memperoleh persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu (No. 219/UN30.14.9/LT/2021).

### Alat dan Bahan

Alat atau instrument yang digunakan dalam penelitian ini adalah algoritma naranjo dan resep. Algoritma Naranjo merupakan skala yang resmi digunakan di Indonesia untuk pengkajian potensi efek samping. 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 dan kualitatif.

Bahan penelitian yang digunakan adalah data pasien diabetes melitus yang menjalani pengobatan dan mendapat obat antidiabetik baik oral maupun intravena.

### Populasi dan Sampel

Populasi target penelitian adalah pasien DM yang mendapat terapi antidiabetik. Jumlah sampel penelitian ini adalah 65 pasien diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 yang mendapat terapi antidiabetik baik oral maupun intravena. Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi. Metode pemilihan sampel menggunakan metode *purposive sampling*.

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus Slovin :

$$n = \frac{N}{1 + N (d)^2}$$

N = ukuran populasi  
d = tingkat presisi 10% (0,1)

$$n = \frac{N}{1 + N (d)^2}$$
$$n = \frac{190}{1 + 190 (0,1)^2}$$
$$n = 65,4 \sim 65 \text{ pasien}$$

Dari hasil perhitungan sampel diperoleh total besar sampel minimal untuk pasien diabetes melitus 65 pasien.

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 65 pasien.

### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu pasien rawat jalan dengan diagnosa diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, laki-laki dan perempuan, geriatri ( $\geq 60$  tahun), dengan atau tanpa komplikasi, mendapat obat antidiabetes baik oral maupun intravena, pasien dalam keadaan sadar, dan bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi meliputi tidak bersedia terlibat hingga akhir penelitian, catatan media yang tidak lengkap, dan gangguan bahasa. Data yang telah diambil dianalisis secara deskriptif.

### Jalannya Penelitian

Tahapan penelitian ini diawali dengan mengurus *Ehical Clearence* ke Komite Etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu untuk mendapatkan surat izin penelitian secara legal. Selanjutnya menentukan jumlah sampel. Kemudian dilakukan pengumpulan data berdasarkan kriteria inklusi yang sebelumnya sudah mendapatkan persetujuan pasien dengan mengisi dan menandatangani lembar *informed consent*. Kemudian dilakukan wawancara kepada pasien dan atau keluarga pasien berdasarkan algoritma naranjo dan mencatat profil pengobatan pasien. Setelah data terkumpul dilakukan pengolahan dan analisis data.

### Analisis Data

Analisis dilakukan untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi dan karakteristik klinis pada pasien kemudian data diambil berdasarkan keluhan pasien. Data dikumpulkan akan dinilai kausalitasnya dengan menggunakan skala algoritma Naranjo dan dihitung skor probabilitas ADR yang mungkin terjadi. Adapun skor tersebut sebagai berikut :

1-3 *possible* (kemungkinan terjadi ADR)

4-8 *probable* (besar kemungkinan terjadi ADR)

>9 *definite* (pasti terjadi ADR)

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran demografi responden penelitian dapat dilihat pada [Tabel I](#). Menurut WHO, geriatri digolongkan kedalam 3 kelompok yakni lansia (*elderly*) dengan kisaran usia 60-75 tahun, tua (*old*) dengan kisaran usia 75-90 tahun, dan sangat tua (*very old*) dengan kisaran usia lebih dari 90 tahun (Laksmiarti dan Maryam, 2002). Usia pasien yang menderita diabetes melitus dalam penelitian ini sebagian besar terjadi pada kelompok usia lansia (60-75 tahun) yaitu sebesar 64 pasien (98,5%). Dan pada kelompok usia lansia tua (75-90 tahun) sebesar 1 pasien (1,5%). Penelitian ini senada dengan penelitian [Maria Fea \(2010\)](#) yang menyatakan jika jumlah penderita DM yang paling banyak adalah pada usia lansia (*elderly*). Hal ini dikarenakan bahwa penyakit DM cenderung terjadi pada lansia yang disebabkan adanya penurunan kondisi fisiologis, yaitu berupa proses penuaan yang diiringi oleh perubahan komposisi tubuh, perubahan neuro hormonal ([Mutmainah dkk, 2008](#)).

Berdasarkan semua responden mayoritas pasien yang mengalami diabetes melitus yakni responden dengan jenis kelamin perempuan yaitu sejumlah 36 pasien (53,4%). Sementara itu, responden dengan jenis kelamin laki-laki sejumlah 29 pasien (44,6%). Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan jika perempuan memiliki faktor risiko yang lebih besar akan DM daripada laki-laki, terutama wanita yang mempunyai riwayat diabetes gestasional. Jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata diantara 15-20% dari berat badan total dan pada perempuan sekitar 20-25%. Jadi, faktor risiko terjadinya DM pada perempuan 3-7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yaitu 2-3 kali lipat ([Dipiro, 2011](#)).

Komplikasi yakni penyakit yang menyertai diabetes melitus berkaitan terhadap komplikasi mikrovaskuler serta makrovaskuler. Komplikasi tersebut timbul sejalan terhadap kondisi pasien yang bertambah parah. Berdasarkan hasil penelitian, sebagian besar penyakit komplikasi yang dialami pasien adalah hipertensi sejumlah 49,2%. Proses terjadinya DM komplikasi hipertensi yakni saat kadar glukosa darah yang terlalu banyak akan mengakibatkan cairan ekstraseluler menjadi tambah pekat sebab glukosa darah tidak mudah berdifusi melalui pori-pori membran sehingga menarik cairan dari dalam sel serta mengakibatkan jumlah cairan menjadi meningkat. peningkatan volume cairan ini bisa meningkatkan *cardiac output* yang selanjutnya akan meningkatkan tekanan darah pasien.

Sejalan berkembangnya komplikasi DM akan menaikkan risiko pasien untuk berkembang menjadi penyakit jantung. Penyakit jantung merupakan salah satu penyebab utama kematian penderita DM baik tipe 1 ataupun tipe 2 ([Fowler, 2008](#)). Pasien dengan DM mempunyai kenaikan risiko terjadinya gagal jantung yang diakibatkan dari peningkatan hiperglikemia sehingga mengakibatkan penyempitan arteri atau kehilangan elastisitas arteri ([Eurich et al, 2007](#)).

Selain itu penyakit penyerta lain adalah *dislipidemia* sebanyak 5 pasien (7,7%). Kondisi dislipidemia pada diabetes melitus berisiko 2-4 kali lipat dibandingkan non diabetes melitus. Toksisitas lipid pada diabetes melitus lebih cepat memicu pembentukan aterosklerosis ([Lubis et al, 2018](#)).

Berdasarkan [Tabel I](#) dapat dilihat bahwa Sebagian besar pasien diabetes melitus mendapat obat rutin kurang dari 5 macam obat sebanyak 44 orang (67,7%). Dan sebanyak 21 pasien (32,3%) mendapat obat rutin lebih dari 5 macam obat. Kombinasi dari beberapa macam obat yang diterima oleh pasien geriatri diabetes melitus mungkin tidak dapat

dihindari karena selain digunakan untuk mengontrol kadar gula dalam darah, obat-obat tersebut juga digunakan sebagai upaya pengendalian dari beberapa penyakit penyerta atau komplikasi yang muncul pada pasien geriatri dengan diabetes melitus ([Kurniawan, 2010](#)).

Jenis diabetes melitus yang terjadi adalah diabetes melitus tipe 1 sebanyak 12 pasien (40,0%) dan diabetes melitus tipe 2 sebanyak 18 orang (60,0%). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia meningkat sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian DM di dunia sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian DM tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita DM dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita DM tipe 1.

**Tabel I. Demografi Pasien Diabetes Melitus**

Variabel	Kategori	N	%
Usia	Lansia (60-75 tahun)	64	98,5
	Lansia Tua (76-90 tahun)	1	1,5
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>
Jenis Kelamin	Laki-Laki	29	44,6
	Perempuan	36	53,4
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>
Status Komplikasi	Tanpa komplikasi	12	18,5
	Hipertensi	32	49,2
	Gagal jantung	16	24,6
	Dislipidemia	5	7,7
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>
Jenis Diabetes Melitus	DM Tipe 1	16	24,6
	DM Tipe 2	49	75,4
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>
Jumlah Obat	< 5 macam	44	67,7
	>5 macam	21	32,3
	<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

Terapi pengobatan pada pasien diabetes melitus dalam penelitian ini menggunakan obat antidiabetes baik oral maupun intravena. Obat antidiabetes oral yang paling banyak diresepkan yakni golongan sulfonilurea, biguanid, inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, dan insulin. Profil pengobatan diabetes melitus bisa dilihat dari [Tabel II](#). Obat antidiabetes oral golongan sulfonilurea yang paling banyak diresepkan adalah glimepiride sebanyak 34 pasien (52,3%). Glimepiride memiliki mekanisme kerja utama yaitu merangsang sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas. Selain itu, memiliki kelebihan diantaranya mempunyai waktu paruh yang lama dan efek samping yang ringan dan jarang terjadi serta angka kejadian terjadinya hipoglikemia yang lebih sedikit ([Khan et al., 2014](#); [Lahiry et al., 2017](#); [Rahayuningsih, 2017](#); [Sultana et al., 2010](#)).

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 ([Davis, 2006](#)). 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 ([Marcelo et al., 2009](#)). Efek samping yang paling sering terjadi yakni gangguan saluran pencernaan seperti diare, mual, muntah, serta nyeri abdomen ([Zhai, et al., 2016](#)).

Selain itu, digunakan juga obat antidiabetes oral golongan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, yaitu acarbose sebanyak 4 pasien (6,15%). Obat golongan ini berfungsi untuk mencerna tepung dan sukrosa di dalam saluran pencernaan sehingga dapat menghambat pemecahan karbohidrat kompleks serta menurunkan penyerapan monosakarida dari saluran pencernaan. Efek samping yang sering muncul yakni malabsorpsi, diare, dan rasa tidak nyaman di perut. Untuk mengurangi efek samping itu bisa diatasi dengan cara mengawasi pengobatan dari dosis rendah ([Dipiro et al, 2011](#)).

Terapi pengobatan diabetes melitus tidak hanya menggunakan obat antidiabetes oral, tetapi juga obat antidiabetes intravena yaitu insulin. Insulin yang digunakan bisa berbentuk insulin dengan masa kerja cepat (*rapid acting*) atau yang memiliki masa kerja panjang (*long acting*). Insulin yang banyak digunakan pada pasien diabetes melitus dalam penelitian ini adalah insulin aspart (Novorapid®) sebanyak 9 pasien (13,85%), insulin detemir (Levemir®) sebanyak 5 pasien (7,69%), insulin glargine (Lantus®) ada 4 pasien (6,15%), dan 1 orang (1,54%) yang mendapat terapi insulin 30/70 (Novomix ®).

**Tabel II. Profil Pengobatan Diabetes Melitus**

Golongan Obat	Nama Obat	N	%
Sulfonilurea	Glibenklamid	5	7,69
	Glimepirid	34	52,3
	Glikuidon	4	6,15
	Gliclazid	2	3,08
Biguanid	Metformin	45	69,23
Inhibitor Aglukosida	Acarbose	4	6,15
Insulin	InsulinAspart	9	13,85
	Insulin Detemir	5	7,69
	Insulin Glargine	4	6,15
	Insulin 30/70	1	1,54

**Dari 65 pasien yang diperoleh dari penelitian ini, diketahui 40 pasien tidak merasakan *adverse drug reaction*, 17 pasien merasakan *adverse drug reaction* dengan derajat kepastian *possible* (mungkin), dan 8 pasien merasakan *adverse drug reaction* dengan derajat kepastian *probable* (besar kemungkinan). Kejadian ADR dari penelitian yang dijalankan membuktikan jika pasien mengalami keluhan yang tidak sama. Profil kejadian ADR bisa dilihat dari**

**Tabel III.** Rincian kejadian ADRs yang telah berhasil diidentifikasi yaitu berupa efek samping obat antidiabetes baik oral maupun intravena dan telah dinilai kausalitasnya. Pasien yang mendapat obat metformin kombinasi glimepiride mengeluhkan mengalami hipoglikemia yang ditandai dengan lemas, mudah mengantuk, dan cepat merasa lelah dengan derajat kepastian *possible* (mungkin) sebanyak 6 pasien dan *probable* (besar kemungkinan) sebanyak 6 pasien. Menurut hasil penelitian [Ekanita dkk](#) menunjukkan 3,1% pasien mengalami hipoglikemia karena penggunaan metformin kombinasi glimepiride. Hal ini disebabkan karena penggunaan metformin dan glimepiride secara bersamaan dapat berpotensi meningkatkan risiko hipoglikemia.

Kombinasi metformin dan glimepiride merupakan kombinasi yang umum digunakan karena glimepiride akan merangsang sekresi pankreas yang dapat memberikan kesempatan untuk senyawa biguanid (metformin) bekerja efektif, sehingga mempunyai efek yang saling menunjang. Kombinasi metformin dan glimepiride dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal masing-masing sehingga berpotensi terjadi hipoglikemia. Agar kedua obat tersebut dapat digunakan dengan aman, perlu dilakukan monitoring kadar gula darah secara berkala ([Hassan, 2015](#)).

Pemberian obat hipoglikemia oral yaitu metformin pada langkah awal terapi adalah rekomendasi yang disarankan karena metformin merupakan obat hipoglikemia oral pilihan pertama untuk memulai terapi pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 ([PERKENI, 2011](#)). Hasil penelitian menunjukkan subyek penelitian 4 dan 44 mengalami *adverse drug reaction* dengan derajat kepastian *possible* (mungkin) dan subyek penelitian 19 *probable* (besar kemungkinan) berupa hipoglikemia yang ditandai dengan lemas. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh [Yosmar](#), pasien yang mendapatkan terapi obat metformin mengeluhkan mengalami mual. Hal ini didukung dengan literatur *drug information handbook* yang menyatakan bahwa pasien diabetes melitus yang mengkonsumsi metformin 7-10% mengalami mual. Metformin memiliki mekanisme kerja dengan mengaktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah.

Subyek penelitian 17 mendapat kombinasi 3 macam obat antidiabetes, yaitu glikuidon, lantus® (insulin glargine), dan acarbose. Pasien mengeluhkan hipoglikemia yang ditandai dengan lemas dan mudah mengantuk dengan derajat kepastian *possible* (mungkin). Hipoglikemia yang dialami pasien berarti “mungkin” disebabkan karena penggunaan lantus® (insulin glargine) dan acarbose. Hal ini menyebabkan peningkatan efek farmakodinamika yang sinergis pada salah satu obat sehingga menimbulkan efek hipoglikemia. Penggunaan secara bersama lantus® (insulin glargine) dan acarbose harus dimonitoring kadar gula darah.

Penggunaan insulin lebih awal dan lebih agresif dapat memberikan hasil klinis yang lebih baik terutama berkaitan dengan masalah glukotoksisitas yang ditunjukkan dari perbaikan fungsi sel beta pankreas, insulin juga dapat mencegah kerusakan endotel, menekan proses inflamasi, mengurangi kejadian apoptosis, dan memperbaiki profil lipid ([Rismayanthi, 2010](#)). Kombinasi terapi insulin yang digunakan dalam penelitian ini adalah Novomix® dan Levemir®. Subyek penelitian 29 mengeluhkan hipoglikemia dengan derajat kepastian *probable* (besar kemungkinan) serta subyek penelitian 33 dan 62 dengan derajat kepastian *possible* (mungkin) akibat penggunaan kombinasi Novomix® dan Levemir®. Novomix® merupakan insulin kerja cepat dan Levemir® merupakan insulin kerja Panjang, jika dibandingkan penggunaan insulin jenis ini akan menghasilkan onset yang cepat dan durasi kerja yang Panjang sehingga dapat meniru profil insulin normal tubuh.

Subyek penelitian 7 mendapat terapi kombinasi glikuidon dan Lantus® mengalami hipoglikemia dengan derajat kepastian *possible* (mungkin). Kejadian hipoglikemia ini “mungkin” dapat disebabkan oleh penggunaan Lantus® akibat berkurangnya asupan karbohidrat atau glukosa pada pasien karena terlambat makan atau menjalani puasa dengan tidak mengurangi obat antidiabetes. Peningkatan sensitivitas terhadap insulin dan peningkatan penggunaan glukosa oleh tubuh misalnya setelah olahraga.

Subyek penelitian 19 mendapat kombinasi glimepiride dan acarbose mengeluhkan mengalami flatulensi (kentut) dengan derajat kepastian *possible* (mungkin) dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu acarbose. Flatulensi (kentut) yang dirasakan pasien “mungkin” disebabkan karena penggunaan acarbose. Menurut penelitian yang dilakukan [Lacy, et al](#) frekuensi flatulensi pemberian acarbose sebesar 74%. Hal ini disebabkan karena mekanisme kerja acarbose dapat menghambat enzim  $\alpha$  glukosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakarida sehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar sehingga mengakibatkan memproduksi gas lebih banyak ([Sheehan, 2008](#)).

**Tabel III. Profil Kejadian ADR**

Terapi Obat	Subyek Penelitian	Manifestasi	Skor ADR	Derajat Kepastian
Metformin	4	Lemas, mual	1	Possible
	10	Lemas, mual	5	Probable
	44	Lemas, mual	1	Possible
Glimepirid	2	Lemas, pusing	1	Possible
Acarbose	19	Flatulensi	4	Possible
Novorapid®	1	Lemas, pusing	1	Possible
	16	Lemas	3	Possible
Lantus®	7	Lemas, rasa tidak nyaman diperut	1	Possible
Metformin+Glimepirid	5	Lemas, rasa tidak nyaman diperut	5	Probable
	11	Lemas, kesemutan	1	Possible
	13	Lemas	2	Possible
	15	Lemas	5	Probable
	18	Lemas, gatal	5	Probable
	20	Lemas	5	Probable
	31	Lemas, mengantuk	8	Probable
	32	Lemas, mengantuk	7	Probable
	37	Lemas, mengantuk	4	Possible
	39	Lemas, mengantuk	3	Possible
	53	Lemas, kesemutan	1	Possible
61	Lemas, mengantuk	4	Possible	
Metformin+Glibenklamid	36	Lemas, kesemutan	2	Possible
Lantus®+Acarbose	17	Lemas, flatulensi	3	Possible
Levemir®+Novorapid®	29	Lemas, mengantuk, pusing	6	Probable
	33	Lemas	4	Possible
	62	Lemas, mengantuk	4	Possible

Rekapitulasi kejadian ADR yang diperoleh dari hasil analisis menggunakan algoritma naranjo dalam penelitian ini dapat dilihat dari [Tabel IV](#).

Berdasarkan hasil [Tabel IV](#) diperoleh bahwa tingkat kejadian ADR pada skor 1-4 dengan derajat kepastian *possible* (mungkin) memiliki persentase paling tinggi yakni 26,2%. Perbedaan efek obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya faktor obat, adanya penyakit penyerta, dan kondisi metabolisme tubuh sudah menurun sehingga dapat menimbulkan perubahan respon obat dan munculnya ADR.

**Tabel IV. Rekapitulasi Kejadian ADR**

Range	Derajat Kepastian	Monoterapi		Kombinasi		Jumlah	Persentase (%)
		N	%	N	%		
≥ 9	Definite	0	0	0	0	0	0
5-8	Probable	1	1,5	7	10,8	8	12,3
1-4	Possible	5	7,7	12	18,5	17	26,2
0	Doubtful	9	13,8	31	47,7	40	61,5

**KESIMPULAN**

Berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan algoritma naranjo persentase kejadian ADR pada pasien geriatri dengan diabetes melitus adalah 12,3% dengan kategori *probable* (besar kemungkinan) dan 26,2% *possible* (mungkin)

**KETERBATASAN PENELITIAN**

Keterbatasan yang terjadi dalam penilaian kausalitas efek samping dengan algoritma Naranjo dalam penelitian ini adalah tidak dilakukannya penggunaan Kembali obat yang dicurigai (pertanyaan nomor 4), tidak dilakukannya evaluasi menggunakan placebo (pertanyaan nomor 6), tidak dilakukannya pengukuran konsenteerasi obat dalam darah (pertanyaan nomor 7), dan tidak dilakukannya evaluasi dengan menaikkan atau menurunkan dosis obat (pertanyaan nomor 8). Oleh karena keterbatasan ini maka Sebagian besar kejadian yang dicurigai berkaitan dengan obat dikategorikan besar kemungkinan (*probable*) dan mungkin (*possible*). Kurangnya informasi mengenai kondisi Kesehatan pasien sebelumnya sebagai data dasar menyebabkan penilaian kausalitas efek samping dengan manifestasi klinik. Keerbatasan ini menyebabkan kejadian yang dicurigai berkaitan dengan obat Sebagian besar jatuh pada kategori besar kemungkinan dan mungkin.

**UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis menyampaikan terima kasih untuk pihak yang sudah banyak membantu pada program penelitian ini. Ucapan terima kasih khususnya penulis sampaikan untuk Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Bengkulu sebagai penyandang dana sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

- 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 Research and Clinical Practice*. 2018;138:271-81
- Christine M, Setiati S, Trisna Y, Andrajati R. Kejadian Reaksi Obat Yang Tidak Dikendaki yang Menyebabkan Pasien Usia Lanjut Dirawat di RSCM. *JFIONline*. Print ISSN 1412-1107 e-ISSN 2355-696X.2007;3(4)
- Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas: Dalam: Goodman LS, Gilman A, editor. *The pharmacological basis of therapeutic*. Edisi 11. California: Mc Grawhill Medical Publishing Division: 2006. Hlm.1613
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. 2011. *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach, 8 Edition*. Medical Publishing Division, New York, Mc Graw-Hill
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V., *Pharmacotherapy Handbook*, Tenth Edition., McGraw-Hill Education Companies: Inggris, 2016
- Donatus, 1999, Nasib Obat dalam Diri Usia Lanjut, *Majalah Sains dan Teknologi*, Volume 2, No.2, 1-10, Bandar Lampung
- Doherty, M.J., *Algorithms for assesing the probability of an Adverse drug reaction*. Journal Home page 2009
- Ekanita D, Metha A.A, Rusli, M.E, 2020, Evaluasi Farmakovigilans Obat ANtidiabetes Oral Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Bendan Kota Pekalongan. *Cendekia Journal of Pharmacy*, Vol. 4, No. 1, Mei 2020

- Eurich B.E, Flier, J.S., Flier E.M., Kasper, D. L., Fauci, A.S., Hauser, S. L., Longo, DL., Jameson JL. 2007. *Harrison's principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> edition*. New York: MvGraw-Hill pp:2211-2
- Fowler MJ. Hypoglycemia. *Clinical Diabetes*. 2008 Oct 1;26(4):170-3
- Hassan, M.H. dan Abd-Allah, G.M., 2015. Effects of metformin plus gliclazide versus metformin plus glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28: 1723-1730
- Kemendes RI, 2017, InfoDATIN, Situasi dan Analisis Lanjut Usia
- Khan, G. H., Aqil, M., Pillai, K. K., Ahmad, M. A., Kaprur, P., Ain, M. R., Shahzad, N. 2014. Therapeutic Adherence; A Prospective Drug Utilization Study of Oral Hypoglycemic in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian Pasific Journal of Tropical Disease*, 4(S1). [http://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60469-2](http://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60469-2)
- Kurniawan. 2010. Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Lanjut. *Kedokteran Indonesia*. 60(12)582
- Lacy CF, Armstrong L, Goldman MP, Lance LL. 2014. *Drug Information Handbook*. Page 954-6
- Lahiry, S., Kundu, A., Mukherjee, A., Choudhury, S., & Sinha, R. 2017. Analyzing Antidiabetes Drug Prescriptions with World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose Index to Assess Drug Utilization Pattern in Elderly Population of Rural Eastern India. *Integrative Medicine Insight*, 8
- Laksmiarti, T., dan Maryam, H., 2002. Tetap Sehat di Usia Lanjut dengan Gizi Sehat, *Medika Jurnal Kedokteran dan Farmasi*, Tahun XXVIII, No.7, 5990600, PT. Grafiti Medika Pers, Jakarta
- Lee A, editor. Adverse Drug Reaction. Pharmaceutical Press;2006
- Lubis, Noviandy Fahlawani, Tapisari Tambunan, dan Dharma Lindarto. Rasio HDL/LDL Kolesterol Pada Penderita DM Tipe 2 yang Mengonsumsi Obat Lipid Lowering Agent. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 51:2 (2018):91-95
- Maria Fea., 2010, Evaluasi *Drug Therapy Problems* Obat Hipoglikemia Kombinasi Pada Pasien Geriatri Diabetes Melitus Tipe 2 Di Instalasi Rawat Jalan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Periode Januari-Juni 2019, *Skripsi*
- Mariam, S. 2016. *Evaluasi Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi dan Industri, Bogor
- Marcelo M, Nada G, Facundo D. Mother risk update use of hypoglycemic drugs during lactation. *Canadian Family Physician*. 2009; 55:371-3
- Mutmainah, N., Ernawati, S., & Sutrisna, E (2008). Identifikasi Drug Related Problems Potensial Kategori Ketidaktepatan Pemilihan Obat Pada Pasien Hipertensi Dengan Diabetes Mellitus Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X Jepara Tahun 2007. *Pharmacon*, 9(1), 14-20
- Naranjo. C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandors, P., Ruiz, I., Robert, E.A. 1981. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Pharmacol. Ther.* 30:2, 239-45
- PERKENI, 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta. hal. 6, 21-36
- Rahayuningsih, N. 2017. Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Pasien Rawat Inap Di RSUD dr Soekardjo Tasikmalaya. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan. Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 17(1), 183-197
- Rismayanthi C., 2010. Terapi Insulin Sebagai Alternatif Pengobatan Bagi Penderita Diabetes. *Medikora*, VI, 29-37
- Sheenhan MT. 2008. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clinical Medicine & Research*. Jul 1;1(3):189-200

- Sultana, G., Kapur, P., Aqil, M., Alam, M. S., & Pillai, K. K. 2010. Drug Utilization of Oral Hypoglycemic Agents in a University Teaching Hospital in India. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(2), 267-277
- Yosmar, R, Putri, N.I, Oktavia, Y.S, Studi Prospektif Adverse Drug Reactions (ADRs) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Suatu Rumah Sakit Padang, *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis Vol. 5 No.3 (Desember 2018)*. Pp.169-175
- Zhai S, Georgy A, Liang Z, Zhi J. Pharmacokinetic and pharmacodynamics drug interaction study of piragliatin, a glucokinase activator, and glyburide, a sulfonylurea, in type 2 diabetic patients. *Clin. Pharmacol. In Drug Development*. 2016;5(6):552-6