

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan kadar glukosa darah tinggi. Diabetes melitus yaitu penyakit kronis yang terjadi karena ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan hormon insulin. Diabetes melitus terdapat beberapa tipe yaitu tipe pertama disebabkan dari genetik dan penyakit autoimun, tipe kedua disebabkan dari gaya hidup. Secara umum, hampir 80% prevalensi diabetes melitus tipe dua (Putra, Achmad, and Rachma 2017).

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia yang harus diperhatikan. Pada tahun 2014, menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi penderita diabetes melitus yaitu sebesar 8,5%, sebanyak 422 juta orang di dunia didiagnosis diabetes melitus. Pada tahun 2017, prevalensi penderita diabetes melitus meningkat sebesar 8,8%, sebanyak 425 juta orang di dunia didiagnosis diabetes melitus. Jumlah prevalensi diabetes melitus tersebut diperkirakan akan selalu meningkat tiap tahunnya. Pada tahun 2045, prevalensi penderita diabetes melitus diperkirakan meningkat sebesar 9,9%, sebanyak 700 juta di dunia. Pada tahun 2017, penyakit diabetes menyebabkan 5 juta kematian di dunia dan 89 juta penderita diabetes melitus menjadi disabilitas. Dalam 10 tahun terakhir, Prevalensi penderita diabetes melitus meningkat secara drastis terutama di negara berkembang (Sagita 2021).

Prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5%, angka ini meningkat jika dibandingkan dari tahun 2013 sebesar 1.5% (Risikesdas 2018). Dari seluruh penderita diabetes melitus yang tersebar di Indonesia, hanya 25% penderita diabetes yang menyadari bahwa ia terkena diabetes melitus. Pada tahun 2009, Diabetes melitus menjadi penyakit peringkat kematian nomor 6 di Indonesia, akan tetapi pada tahun 2019, peringkat tersebut meningkat menjadi nomor 3 penyebab kematian di Indonesia (Sagita 2021).

Meningkatnya prevalensi penyakit diabetes melitus di Indonesia mengakibatkan kenaikan penggunaan obat antidiabetes yang mempengaruhi prevalensi kejadian efek samping. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa efek samping obat antidiabetes menjadi masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi (Sagita 2021).

Berdasarkan data profil Dinas Kesehatan Kota Tasikmalaya pada tahun 2018 diabetes melitus termasuk kedalam 7 penyakit terbesar dalam penyakit Non Infeksi dan Kecenderungannya yang berjumlah 3.254. Penderita diabetes melitus tidak spesifik berdasarkan laporan Puskesmas tahun 2018 berjumlah 192 orang. Penyakit diabetes melitus merupakan salah satu indikator untuk mengetahui gaya hidup masyarakat Kota Tasikmalaya (Anonim 2018).

Saat ini, penelitian mengenai penatalaksanaan pasien diabetes melitus hanya terfokus pada pengobatan dan perubahan gaya hidup pasien, namun penelitian mengenai pengkajian efek samping obat antidiabetes yang diberikan pada pasien masih sangat sedikit. Efek samping yang muncul dari pengobatan mempengaruhi penurunan kualitas hidup pasien, baik dari segi fisik maupun ekonomi (Sagita 2021).

Keluhan yang dialami oleh pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan terapi kombinasi insulin di salah satu rumah sakit di Kota Denpasar yaitu pusing sebesar 38,5%, lemas sebesar 32,3%, berdebar sebesar 12,4%, gemetar dan hipoglikemia masing-masing sebesar 6,1%, serta berkeringat sebesar 4,6% disebabkan karena munculnya gejala dari hipoglikemia (Udayani et al. 2021). Obat hipoglikemik oral yang diduga menjadi penyebab timbulnya *Adverse Drug Reactions* (ADRs) adalah metformin menyebabkan mual dan acarbose menyebabkan *flatulensi* (Yosmar, Inanta, and Sari 2019). Efek samping obat antidiabetes yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien rawat jalan di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin yaitu mual dengan jumlah 12 pasien, lemas berjumlah 8 pasien, pusing berjumlah 4 pasien, hipoglikemia 3 pasien, sakit kepala 2 pasien, gemetar, lesu, diare serta muntah masing-masing berjumlah 1 pasien yang mengalami keluhan tersebut (Isnani and Mulyani 2018).

Prevalensi timbulnya efek samping mengenai pemberian terapi obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus rawat jalan tidak diketahui secara pasti hal ini terjadi karena minimalnya penelitian tentang hal tersebut. Perlu dilakukan pengkajian mengenai potensi efek samping dengan menggunakan metode tertentu. Algoritma naranjo yaitu skala resmi digunakan di Indonesia dalam pengkajian potensi efek samping. Algoritma naranjo mengukur potensi efek samping menggunakan kuesioner dengan skala tertentu yang menunjukkan besar potensi efek samping pada suatu terapi. Algoritma naranjo digunakan karena dapat menganalisis kejadian efek samping secara kuantitatif dan kualitatif (Putra, Achmad, and Rachma 2017).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terkait mengkaji potensi efek samping obat pada pasien diabetes melitus yang menjalani pengobatan di RSUD Dr Soekardjo Tasikmalaya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian yang penulis ajukan ini dapat diidentifikasi sebagai berikut:

- 1.2.1 Bagaimana data demografi pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya?
- 1.2.2 Bagaimana prevalensi kemunculan efek samping obat pada pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

- 1.3.1 Untuk mengetahui data demografi pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya?
- 1.3.2 Untuk mengetahui prevalensi kemunculan efek samping obat pada pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana untuk menambah wawasan dan ilmu pengetahuan bagi peneliti mengenai penyakit serta efek samping obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus.

1.4.2 Bagi Rumah Sakit

Diharapkan dalam penelitian ini dapat memberikan masukan terhadap RSUD Dr Soekardjo Tasikmalaya dalam monitoring efek samping obat antidiabetes.

1.4.3 Bagi Institusi

Manfaat penelitian ini bagi institusi pendidikan diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang timbul dari kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni 2019). Diabetes melitus merupakan adanya peningkatan kadar glukosa darah dimana tubuh tidak dapat menghasilkan insulin yang diperlukan atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan seharusnya. Beberapa gejala yang sering muncul pada penderita diabetes melitus diantaranya polifagia, polydipsia, poliuria, penglihatan kabur, serta penurunan berat badan (ADA 2017).

2.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

Pada tahun 2019, penderita diabetes melitus di dunia sekitar 463 juta orang dan jumlah ini diperkirakan akan mencapai 578 juta pada tahun 2030, dan 700 juta pada tahun 2045 (Anonim 2020). Dua pertiga penderita diabetes melitus tinggal di daerah perkotaan dan tiga dari empat berada dalam usia kerja. Jumlah anak-anak dan remaja (hingga usia 19 tahun) penderita diabetes melitus meningkat setiap tahunnya (Perkeni 2019).

Prevalensi diabetes melitus tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia. Hal ini disebabkan karena adanya peningkatan obesitas dan sedikitnya aktivitas fisik secara teratur. Genetik berperan penting dalam pengembangan diabetes melitus tipe 2 (Dipiro et al. 2020). Peningkatan prevalensi diabetes melitus di berbagai negara berkembang terjadi akibat meningkatnya pendapatan perkapita, perubahan gaya hidup dan peningkatan obesitas, terutama di daerah perkotaan besar terjadi peningkatan angka kejadian penyakit degeneratif termasuk diabetes melitus (Declori 2019).

2.3 Etiologi Diabetes Melitus

Terdapat dua faktor risiko pada pasien diabetes melitus tipe 2 yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah, diantaranya:

1. Faktor yang dapat diubah:
 - a. Obesitas, tingginya kalori dalam tubuh dibandingkan aktivitas fisik yang dilakukan untuk membakarnya mengakibatkan penumpukan lemak dan mempengaruhi risiko diabetes melitus tipe 2.
 - b. Kurangnya aktivitas fisik menyebabkan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2, dengan melakukan aktivitas fisik minimal 30 menit perhari dapat membantu dalam pembakaran kalori.
 - c. Hipertensi, riwayat penyakit ini berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2, penyakit hipertensi memiliki faktor risiko 2,629 kali lebih tinggi dibanding bukan pasien dengan diagnosa hipertensi.
 - d. Dislipidemia, penyakit ini banyak diderita oleh pasien penderita diabetes, baik dislipidemia primer (akibat kelainan genetik) maupun dislipidemia sekunder (akibat diabetes melitus, disebabkan oleh resistensi ataupun defisiensi insulin).
 - e. Kebiasaan merokok, sensitivitas insulin menurun akibat dari penggunaan nikotin dan bahan kimia berbahaya lainnya yang terkandung dalam rokok. Nikotin mempengaruhi peningkatan kadar hormon katekolamin (adrenalin dan noradrenalin). Pelepasan adrenalin mengakibatkan naiknya kadar glukosa darah.
 - f. Pengelolaan stres, stres mental dapat mempengaruhi peningkatan gula darah. Hormon adrenalin dan kortisol akan muncul ketika stres. Hormon tersebut berperan dalam meningkatnya gula dalam darah yang digunakan dalam peningkatan energi yang dibutuhkan oleh tubuh (Utomo et al. 2020).
2. Faktor yang tidak dapat diubah
 - a. Riwayat keluarga penderita diabetes melitus, peran genetik mempengaruhi risiko terjadinya diabetes melitus (Utomo et al. 2020).

- b. Bertambahnya usia mengakibatkan resistensi insulin yang menyebabkan tidak stabilnya kadar gula dalam darah, sehingga semakin banyak kejadian diabetes melitus (Isnaini and Ratnasari 2018).
- c. Jenis kelamin, perempuan memiliki risiko lebih besar dibandingkan dengan laki-laki, hal ini terjadi karena secara fisik perempuan memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar, adanya sindroma siklus bulanan dan gaya hidup yang tidak sehat (Rita 2018).

2.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut (ADA 2020) diabetes diklasifikasikan ke dalam empat kategori, yaitu:

2.4.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit yang tidak dapat disembuhkan tetapi kualitas pertumbuhan dan perkembangan pasien dapat dipertahankan dengan upaya mengontrol metabolik secara baik. Upaya mempertahankan metabolik dengan baik yaitu pemberian insulin secara kontinu, diet, olahraga, memelihara kesehatan, edukasi diri maupun keluarga, dan perlakuan keluarga dan lingkungan. Perasaan pasien diabetes melitus tipe 1 berbeda dengan yang lain karena dapat menimbulkan adanya tekanan sehingga menimbulkan gangguan perilaku (Rahmawati et al. 2016).

2.4.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kombinasi kecacatan dalam produksi insulin dan resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin. Sistem pankreas tetap menghasilkan insulin walaupun kadang kadarnya lebih tinggi dari normal. Faktor risiko utama pada tipe dua adalah obesitas dimana sekitar 80-90% penderita diabetes tipe ini mengalami obesitas (Faida and Santik 2020).

2.4.3 Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional terjadi pada masa kehamilan (Punthakee et al. 2018). Diabetes melitus gestasional diartikan kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan insulin resisten (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*) (ADA 2017). Diabetes melitus yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan tidak mempunyai riwayat diabetes sebelum kehamilan (ADA 2020).

2.4.4 Diabetes Tipe Lain Akibat Penyebab Tertentu

Tipe diabetes melitus ini relatif jarang, diabetes tertentu akibat penyebab lain misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes usia muda), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan obat atau diabetes yang diinduksi bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (ADA 2020).

2.5 Patofisiologi Diabetes Melitus

2.5.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Pada penderita diabetes melitus tipe 1 terjadi kelainan reaksi autoimun bersifat idiopatik atau belum diketahui penyebabnya. Reaksi autoimun ini menyerang sel beta pankreas yang memproduksi insulin, akibatnya terjadi defisiensi insulin sehingga sekresi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme harian. Ketidacukupan insulin yang berfungsi mengontrol metabolisme glukosa darah mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah, sehingga pasien diabetes melitus tipe 1 memiliki ketergantungan pada insulin eksternal setiap harinya untuk bertahan hidup (ADA 2016).

2.5.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 diawali akibat dari sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini disebut dengan resistensi insulin. Penyebab dari resistensi insulin adalah faktor obesitas, gaya hidup yang

kurang gerak dan penuaan. Pada diabetes melitus tipe 2 dapat terjadi akibat dari gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan, tetapi tidak terjadi kerusakan sel-sel beta di pankreas secara autoimun. Sel-sel beta di pankreas mensekresi insulin dalam 2 fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulasi atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel-sel beta di pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama yaitu insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin yang selanjutnya apabila tidak ditangani dengan cepat akan terjadi kerusakan sel-sel beta di pankreas yang terjadi secara progresif yang disebut dengan defisiensi insulin, sehingga akhirnya memerlukan insulin eksogen (Declori 2019).

2.6 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (Perkeni 2019).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (ADA 2016)

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus
GDP \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Puasa: tidak ada asupan kalori selama 8 jam Atau
GD2PP \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) setelah TTGO 75 gram glukosa Atau
HbA1c \geq 6.5% (48 mmol/mol) Atau
Pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hipoglikemik, GDS \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria diabetes melitus digolongkan kedalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi

glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (Perkeni 2019).

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT), hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL.
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 -jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL.
- c. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
- d. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (Perkeni 2019)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

2.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

2.7.1 Non Farmakologi

Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes melitus pada pasien. Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit) merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2. Selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan serta memperbaiki sensitivitas insulin sehingga dapat memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan usia dan status kebugaran jasmani. Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan. Sementara bagi mereka yang sudah mengalami komplikasi diabetes melitus, intensitas latihan jasmani dapat dikurangi. Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap.

Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hipoglikemia harus dilakukan terhadap pasien. Terapi nutrisi medis ini bersifat bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah, dan membantu pengaturan berat badan (Declori 2019).

2.7.2 Farmakologi

2.7.2.1 Insulin Basal

Pemberian insulin basal merupakan salah satu strategi pengobatan untuk memperbaiki kadar glukosa darah puasa atau sebelum makan. Karena glukosa darah setelah makan merupakan keadaan yang dipengaruhi oleh kadar glukosa puasa, maka diharapkan dengan menurunkan glukosa basal, kadar glukosa darah setelah makan juga ikut turun. Jika nilai HbA1c masih belum mencapai target, setelah kadar glukosa darah puasa terkendali dengan regimen basal insulin, maka dibutuhkan insulin lain untuk menurunkan HbA1c, yaitu dengan menambahkan insulin prandial. Pemberian basal insulin dengan menambahkan insulin prandial disebut dengan terapi basal plus. Jika dengan pemberian cara di atas belum mendapatkan hasil yang optimal, maka pemberian insulin kerja cepat dapat diberikan setiap mau makan. Cara pemberian insulin seperti ini disebut dengan basal bolus (Declori 2019).

Tabel 2.3 Contoh Basal Insulin dan Bolus Insulin (Declori 2019)

Basal Insulin	Bolus Insulin
Detemir (Levemir)	Aspart (Novolog)
Glargine (Lantus)	Glulisine (Apidra)
NPH	Lispro (Humaly)
	Regular

2.7.2.2 Obat Hipoglikemik Oral

Pengelolaan diabetes melitus tipe 2 dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu. Apabila kadar glukosa darah belum

mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral dan/atau suntikan insulin (Declori 2019).

Tabel 2.4 Obat Antihiperlikemik Oral (Declori 2019)

Golongan	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Reduksi A1C	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	1.0-2.0%	Sangat efektif	Meningkatkan BB, hipoglikemia (glibenklamid dan klorpropamid)
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,5%	Sangat efektif	Meningkatkan BB, pemberian 3x sehari, mahal, hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitifitas insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Glukosidase-alfa inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, pemberian 3x sehari, mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%	Memperbaiki profil lipid, berpotensi menurunkan infark miokard (pioglitazone)	Retensi cairan, CHF, fraktur, berpotensi menimbulkan infark miokard, mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%	Tidak ada kaitan dengan BB	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
Inkretin analog	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-1,0%	Penurunan BB	Injeksi 2x sehari, penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
SGLT-2 inhibitor	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8-1,0%	Efektif pada kelainan kardiovaskuler	

1. Golongan Sulfonilurea

Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes melitus dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa darah tinggi. Obat yang tersedia meliputi sulfonilurea generasi pertama (asetoheksimid, klorpropramid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, gliklopiramid), dan generasi ketiga (glimepiride). Pasien pasien diabetes melitus tipe 2 usia lanjut, pada pemberian sulfonilurea harus diwaspadai akan timbulnya hipoglikemia. 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 (Declori 2019).

Tabel 2.5 Dosis Obat Golongan Sulfonilurea (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Acetohexamide	Dymelor	250, 500	250	125–250	1500
Chlorpropamide	Diabinese	100, 250	250	100	500
Tolazamide	Tolinase	100, 250, 500	100–250	100	1000
Tolbutamide	Orinase	250, 500	1,000–2,000	500–1,000	3000
Glipizide	Glucotrol	5, 10	5	2.5–5	40
Glipizide	Glucotrol XL	2.5, 5, 10, 20	5	2.5–5	20
Glyburide	DiaBeta, Micronase	1.25, 2.5, 5	5	1.25–2.5	20
Glyburide, micronized	Glynase	1.5, 3, 6	3	1.5–3	12
Glimepiride	Amaryl	1, 2, 4	1–2	0.5–1	8

2. Meglitinid

Meglitinid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea. Karena lama kerjanya pendek maka glinid digunakan sebagai obat setelah makan (prandial). Karena strukturnya tanpa sulfur maka dapat digunakan pada pasien yang alergi sulfur. Repaglinid dapat menurunkan glukosa darah puasa walaupun mempunyai masa paruh yang singkat karena lama menempel pada kompleks

reseptor sulfonilurea. Sedangkan nateglinide merupakan golongan terbaru, mempunyai masa paruh yang lebih singkat dibandingkan repaglinid dan tidak menurunkan glukosa darah puasa. Keduanya merupakan obat yang khusus menurunkan glukosa darah setelah makan dengan efek hipoglikemi yang minimal. Glinid dapat digunakan pada pasien usia lanjut dengan pengawasan. Glinid dimetabolisme dan dieksresikan melalui kandung empedu, sehingga relatif aman digunakan pada lansia yang menderita gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang (Declori 2019).

Tabel 2.6 Dosis Obat Meglitinid (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Nateglinide	Starlix	60, 120	120 setelah makan	120 setelah makan	120 mg tiga kali sehari
Repaglinide	Prandin	0.5, 1, 2	0.5–1 setelah makan	0.5–1 setelah makan	16

3. Penghambat Alfa Glukosidase

Acarbose hampir tidak diabsorpsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme pada saluran pencernaan oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal, dan aktifitas enzim pencernaan. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa setelah makan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penggunaan acarbose pada lansia relatif aman karena tidak akan merangsang sekresi insulin sehingga tidak dapat menyebabkan hipoglikemi. Efek sampingnya berupa gejala gastrointestinal, seperti meteorismus, flatulence dan diare (Declori 2019).

Tabel 2.7 Dosis Obat Penghambat Alfa Glukosidase (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Acarbose	Precose	25, 50, 100	25 mg 1–3 kali sehari	25 mg 1–3 kali sehari	25–100 mg tiga kali sehari
Miglitol	Glyset	25, 50, 100	25 mg 1–3 kali sehari	25 mg 1–3 kali sehari	25–100 mg tiga kali sehari

4. Biguanid

Dikenal 3 jenis golongan biguanid, yaitu fenformin, buformin dan metformin. Fenformin telah ditarik dari peredaran karena sering menyebabkan asidosis laktat. Metformin merupakan obat antihiperqlikemik yang banyak digunakan saat ini. Metformin tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot dan adiposa. Pada pasien diabetes yang gemuk, metformin dapat menurunkan berat badan. Penggunaan metformin aman pada lansia karena tidak mempunyai efek hipoglikemi (Declori 2019).

Tabel 2.8 Dosis Obat Golongan Biguanid (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Metformin	Glucophage	500, 850, 1000	500 mg dua kali sehari	Kaji fungsi ginjal	2550
Metformin extended-release	Glucophage XR	500, 750, 1000	500–1,000 mg setelah makan malam	Kaji fungsi ginjal	2550
Metformin solution	Riomet	500 mg/5 mL	500	Kaji fungsi ginjal	20000

5. Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma. Pada pemberian oral, absorpsi tidak dipengaruhi oleh makanan. Efek samping tiazolidinedion antara lain peningkatan berat badan,

edema, menambah volume plasma, dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaan kombinasi tiazolidinedion bersama insulin (Declori 2019).

Tabel 2.9 Dosis Obat Golongan Tiazolidinedion (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Pioglitazone	Actos	15, 30, 45	15	15	45
Rosiglitazone	Avandia	2, 4, 8	2-4	2	8 mg/hari atau 4 mg dua kali sehari

6. DPP4- inhibitor

Incretin merupakan jenis peptida yang disekresikan oleh usus halus sebagai respon terhadap makanan pada usus. Ada dua jenis peptida yang tergolong *incretin* yang berpengaruh terhadap metabolisme glukosa yakni GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) dan GIP (*Glucose dependent Insulinotropic Peptide*). Diantara keduanya, GLP-1 lebih penting dalam metabolisme glukosa. GLP-1 berperan meningkatkan sekresi insulin, terutama sekresi insulin fase 1, akibat rangsangan glukosa pada sel beta sekaligus menekan sekresi glukagon. Keduanya menyebabkan penurunan kadar glukosa darah. Setelah disekresi di usus halus (ileum), GLP-1 memasuki peredaran darah dan aktif bekerja dalam meningkatkan proses sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Salah satu upaya untuk mempertahankan GLP-1 lebih lama didalam darah adalah dengan menekan enzim DPP-4 yakni dengan menggunakan DPP-4 inhibitor sehingga aktifitas GLP-1 meningkat. Pada saat ini golongan DPP4 inhibitor yang beredar di Indonesia adalah sitagliptin, vildagliptin dan linagliptin (Declori 2019).

Tabel 2.10 Dosis Obat Golongan DPP4- inhibitor (Dipiro J et al. 2015)

Nama Generik	Brand	Dosis (mg)	Rekomendasi Dosis		
			Dewasa	Lansia	Maksimum Dosis (mg/hari)
Sitagliptin	Januvia	25, 50, 100	100 mg setiap hari	25–100 mg setiap hari berdasarkan fungsi ginjal	100 mg setiap hari
Saxagliptin	Onglyza	2.5, 5	5 mg setiap hari	2.5–5 mg berbasis harian atau fungsi ginjal	5 mg setiap hari
Linagliptin	Tradjenta	5 mg	5 mg setiap hari	5 mg setiap hari	5 mg setiap hari
Alogliptin	Nesina	6.25, 12.5, 25 mg	25 mg setiap hari	25 mg setiap hari	25 mg setiap hari

7. SGLT-2

Inhibitor obat golongan penghambat SGLT-2 bekerja dengan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal. Obat ini menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat golongan tersebut diantaranya empaglifozin, canaglifozin, dan dapaglifozin (Declori 2019).

2.8 Efek Samping Obat

Efek samping merupakan efek fisiologis yang tidak berhubungan dengan efek obat yang diinginkan. Semua obat memiliki efek samping baik yang diinginkan maupun tidak. Bahkan dengan dosis obat yang tepat pun, efek samping dapat terjadi dan dapat diketahui akan terjadi sebelumnya. Masalah efek samping obat tidak bisa diabaikan karena dapat menyebabkan dampak negatif diantaranya ketidaknyamanan pasien dalam mengonsumsi obat yang menyebabkan kegagalan terapi, munculnya keluhan gejala penyakit baru dan adanya efek psikologik penderita sehingga terjadi penurunan kepatuhan mengonsumsi obat (Nuryati 2017).

Pada penggunaan Metformin, kejadian efek samping yang paling banyak yaitu rasa mual sebesar 18,52%, muntah sebesar 3,70%, hipoglikemia sebesar 11,11%, pusing sebesar 11,11%, tremor sebesar 3,70%. Pada penggunaan Glibenklamid, kejadian efek samping yang paling banyak yaitu hipoglikemia sebesar 15,79%, dan

efek samping lainnya seperti lemas, pucat, berkeringat, dan berdebar sebesar 5,26%. Pada penggunaan Glimepiride, efek samping yang muncul yaitu mual sebesar 13,33% (Putra, Achmad, and Rachma 2017).

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping obat antidiabetes di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya. Penelitian ini dilakukan secara observasional yang bersifat prospektif dengan pengambilan data wawancara langsung menggunakan kuesioner mengenai efek samping obat antidiabetes.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya pada bulan Februari-April 2022.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua populasi pasien dengan diagnosa diabetes melitus yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan berdasarkan teknik *purposive sampling*.

3.4 Kriteria Pasien

3.4.2 Kriteria Inklusi

Kriteria pasien pada penelitian ini adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi diantaranya:

1. Pasien rawat jalan yang menderita penyakit diabetes melitus dengan pengobatan oral ataupun insulin

2. Pasien dapat berkomunikasi dengan baik dan jelas
3. Pasien bersedia menjadi responden

3.4.3 Kriteria Eksklusi

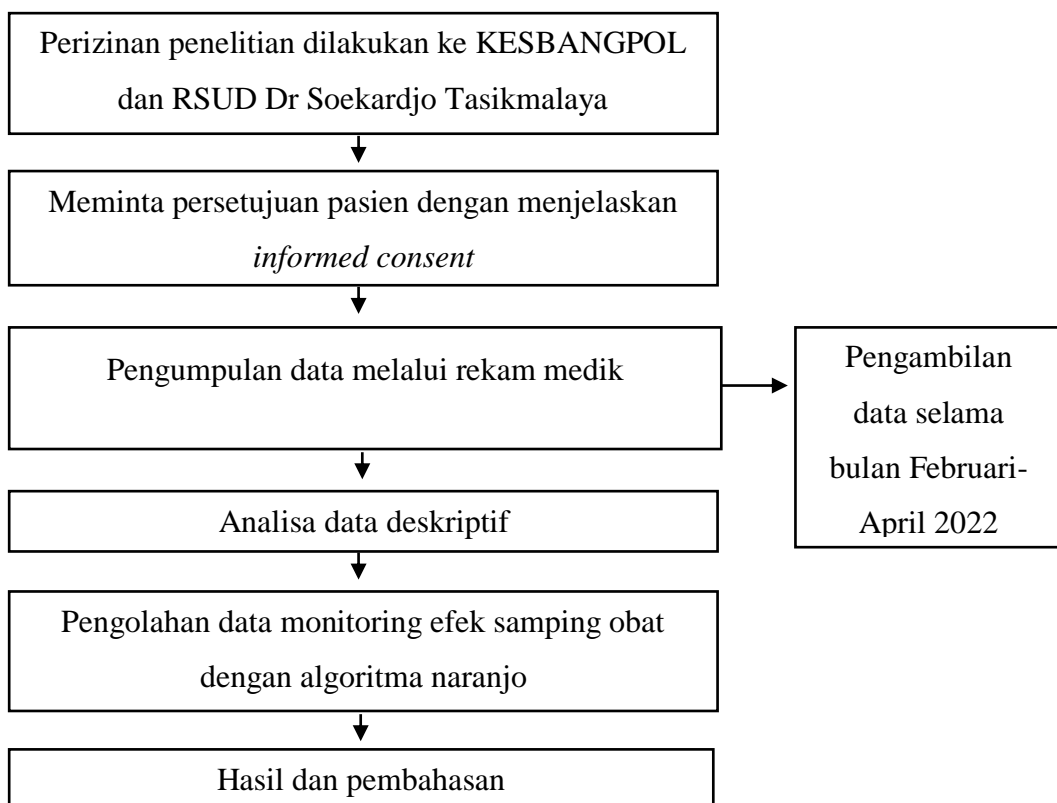
Kriteria eksklusi pada penelitian ini diantaranya:

1. Pasien yang tidak bersedia
2. Pasien tidak dapat dihubungi

3.5 Kriteria Efek Samping Obat

Efek samping obat yang timbul pada dosis terapi pasien diabetes melitus di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya.

3.6 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Diagram Alur Penelitian

3.7 Instrumen Penelitian

Alat pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan kuesioner yang terdiri dari kuesioner berisi tentang data demografi pasien dan efek samping obat diabetes melitus menggunakan algoritma naranjo.

Tabel 3.1 Algoritma Naranjo

	Ya	Tidak	Tidak Tahu	Skor
1. Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini?	+1	0	0	
2. Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	+2	-1	0	
3. Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan?	+1	0	0	
4. Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali?	+2	-1	0	
5. Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini?	-1	+2	0	
6. Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan plasebo?	-1	+1	0	
7. Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik?	+1	0	0	
8. Apakah reaksi lebih berat saat dosis dinaikkan, atau berkurang saat dosis diturunkan?	+1	0	0	
9. Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya?	+1	0	0	
10. Apakah reaksi dikonfirmasi dengan suatu bukti obyektif?	+1	0	0	
Total Skor				

Skor 9 atau lebih : sangat mungkin ESO (*Highly Probable*)

Skor 5 – 8 : mungkin ESO (*Probable*)

Skor -4 : dicurigai ESO (*Possible*)

Skor 0 atau kurang : diragukan ESO (*Doubtful*)

3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian diolah menggunakan program SPSS (*Statistic Product for Service Solution*) karena mampu menganalisis penelitian yang variabelnya banyak. Analisis data demografi menggunakan uji *chi-square*.

3.9 Etika Penelitian

Subjek penelitian diminta persetujuannya melalui *informed consent* yang diisi oleh pasien sebelum pengambilan data. Seluruh data yang diperoleh hanya digunakan untuk kepentingan penelitian serta dijaga kerahasiaannya. Subjek berhak menolak dan keluar dalam keikutsertaan tanpa ada konsekuensi apapun. Penelitian ini dijalankan setelah mendapat persetujuan dari pihak RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya dan Komisi Etik Penelitian Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya.

3.10 Jadwal Penelitian

Tabel 3.1 Jadwal Penelitian

Kegiatan	2021								2022																						
	Nov				Des				Jan				Feb				Mar				Apr				Mei						
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
Penyusunan Proposal	■																														
Seminar Proposal									■																						
Pengumpulan Data													■																		
Analisis Data																					■										
Pengolahan Data																					■										
Penyusunan Laporan																					■										

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Klirens Etik

Pengujian protokol etik telah disetujui oleh KEPK Universitas Bakti Tunas Husada dengan No.014/ec.01/kepk-bth/IV/2022. Hasil tertera pada Lampiran III yang menyatakan bahwa layak etik sesuai 7 Standar WHO 2011.

4.2 Demografi Pasien

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping obat antidiabetes di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya dengan menggunakan algoritma naranjo pada bulan Februari-April 2022. Profil pasien disajikan pada Tabel 4.1 sebagai berikut.

Tabel 4.1 Demografi Pasien

Karakteristik	Jumlah	Presentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	37,25%
Perempuan	32	63,75%
Total	51	100%
Usia		
17-25 Tahun (Remaja Akhir)	1	1,96%
26-35 Tahun (Dewasa Awal)	1	1,96%
36-45 Tahun (Dewasa Akhir)	2	3,92%
46-55 Tahun (Lansia Awal)	16	31,37%
56-65 Tahun (Lansia Akhir)	23	45,19%
> 65 Tahun (Manula)	8	15,69%
Total	51	100%
Pekerjaan		
IRT	22	43,14%
PNS	5	9,80%
Wiraswasta	8	15,69%
Pensiunan	8	15,69%
Tidak Bekerja	4	7,84%
Lainnya	4	7,84%
Total	51	100%
Tempat Tinggal		
Kota Tasikmalaya	39	76,48%
Kab. Tasikmalaya	10	19,60%
Kab. Ciamis	2	3,92%
Total	51	100%

Pada penelitian ini didapatkan 51 orang yang bersedia menjadi responden. Pada Tabel 4.1 data demografi meliputi jenis kelamin, usia, pekerjaan dan tempat tinggal. Pasien laki-laki sebanyak 19 orang sedangkan perempuan 32 orang. Pasien perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki karena secara fisik perempuan memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Sindroma siklus bulanan, pasca-menopause membuat distribusi lemak sangat mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga perempuan berisiko menderita diabetes melitus tipe 2 (Hauri and Faridah 2019). Perempuan cenderung mengalami risiko stres yang cukup tinggi sehingga dapat memicu peningkatan kadar gula darah (Sappo, Rahmawati, and Ramadhan 2017).

Berdasarkan Kemenkes RI usia diklasifikasikan menjadi sembilan klasifikasi (Anonim 2019). Pada penelitian ini usia pasien diabetes melitus paling banyak 56-65 tahun (Lansia akhir) dan pasien yang paling sedikit adalah pasien dibawah 35 tahun. Lansia mengalami masalah kesehatan seperti kelemahan dan kemunduran fisik, kognitif, mental dan sosial yang dapat membuat lansia memiliki risiko lebih besar dan rentan terhadap penyakit (Andri et al. 2019). Beberapa penyakit tidak menular pada lansia yaitu hipertensi, stroke, rematik, asam urat, serta diabetes melitus (Andri et al. 2020). Prevalensi diabetes melitus tipe 2 akan meningkat seiring dengan bertambahnya umur dan menyebabkan semakin tinggi pula gangguan toleransi glukosa. Penderita diabetes melitus tipe 2 diatas 50 tahun sangat banyak, hal ini terjadi karena usia diatas 50 tahun dengan pengaturan diet glukosa yang rendah akan menimbulkan penyusutan sel-sel beta pankreas. Sekresi insulin akan semakin berkurang meskipun sel beta pankreas yang tersisa pada umumnya masih aktif (Lathifah 2017).

Pekerjaan pasien diabetes melitus paling banyak perempuan sebagai IRT sebanyak 22 orang. Jenis pekerjaan memiliki keterkaitan dengan aktivitas fisik. Buruh adalah pekerjaan dengan aktivitas fisik yang tinggi sehingga memiliki risiko yang lebih rendah untuk menderita diabetes melitus dibandingkan dengan jenis pekerjaan lain dengan aktivitas fisik yang ringan (Kusnadi, Murbawani, and Fitrianti 2017).

Pasien yang tinggal di kota Tasikmalaya sebanyak 39 orang sedangkan yang tinggal di kabupaten Tasikmalaya sebanyak 10 orang dan di kabupaten Ciamis yaitu dua orang. Peningkatan prevalensi diabetes melitus di berbagai negara berkembang terjadi karena meningkatnya pendapatan perkapita dan perubahan gaya hidup dan obesitas, terutama di kota-kota besar yang mengakibatkan peningkatan kejadian penyakit degenerative seperti diabetes melitus (Declori 2019). Perubahan gaya hidup masyarakat perkotaan seperti pola makan yang tidak sehat membuat peningkatan risiko penyakit degeneratif. Penyakit menahun yang terjadi karena penyakit degeneratif seperti diabetes melitus mengalami peningkatan yang sangat signifikan. Perubahan pola penyakit diabetes melitus diperkirakan berhubungan dengan perubahan cara hidup (Dafriani 2018).

4.3 Klasifikasi Pasien Diabetes Melitus

Penyakit diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa tipe diantaranya diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, dan diabetes melitus gestasional dan tipe lainnya.

Tabel 4.2 Klasifikasi Pasien Penderita Diabetes Melitus

Tipe	Jumlah Pasien	Persentase
Diabetes Melitus Tipe 1	17	33,33%
Diabetes Melitus Tipe 2	33	64,70%
Diabetes Melitus Gestasional	1	1,97%
Total	51	100%

Pada penelitian ini terdapat tiga klasifikasi diabetes melitus diantaranya diabetes melitus tipe 1 sebanyak 17 orang, diabetes melitus tipe 2 sebanyak 33 orang, dan diabetes melitus gestasional sebanyak satu orang.

Sel beta pankreas memiliki peranan dalam terjadinya diabetes melitus tipe 1. Sel beta pankreas berperan dalam menghasilkan insulin dengan tujuan untuk mengontrol kadar glukosa. Kerusakan sel beta pankreas mencapai 80-90% sehingga gejala diabetes melitus mulai muncul. Kerusakan sel beta pankreas lebih cepat

terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan dewasa. Banyaknya penderita disebabkan oleh proses autoimun (Kardika, Herawati, and Yasa 2015).

Diabetes melitus tipe 2 paling banyak ditemukan pada pasien dibandingkan dengan tipe diabetes melitus lainnya sebesar 90%. Jumlah penderita diabetes melitus tipe 2 yang semakin tinggi di seluruh dunia terutama di negara berkembang disebabkan oleh faktor genetik, demografi dan perubahan gaya hidup yang pada akhirnya mengakibatkan terjadinya obesitas (Kusnadi, Murbawani, and Fitrianti 2017).

Diabetes melitus gestasional terjadi pada trimester kedua dan ketiga saat kehamilan disebabkan oleh hormon yang disekresi plasenta yang membuat penghambatan insulin ketika bekerja (Hardianto 2020). Kebanyakan penderita diabetes melitus gestasional mengalami gangguan toleransi glukosa dan akan normal kembali setelah melahirkan, tetapi beberapa perempuan tetap mengalami toleransi glukosa terganggu (Kurniawan 2016).

4.4 Profil Penggunaan Obat

Penggunaan obat pada pasien diabetes melitus meliputi penggunaan obat tunggal atau dengan penggunaan obat kombinasi. Penggunaan obat diberikan sesuai kebutuhan pasien serta respon individu yang dilihat dari hasil pemeriksaan kadar gula darah harian. Penggunaan obat tunggal diberikan ketika didiagnosa diabetes melitus, guna menurunkan kadar gula darah dan tidak meningkatkan sekresi insulin. Penggunaan kombinasi diberikan guna memperkuat kerja dari masing-masing obat untuk terkontrolnya kadar gula darah. Pemberian kombinasi obat hiperglikemik oral dan insulin diberikan dari dosis terendah dan dinaikkan secara bertahap berdasarkan respon kadar glukosa darah (Perkeni 2021).

Tabel 4.3 Profil Obat

Penggunaan Obat	Nama Obat	Jumlah	Persentase
Tunggal	Insulin Aspart	4	7,84%
	Insulin Glargine	2	3,92%
	Glimepiride	4	7,84%
	Acarbose	3	5,88%
	Metformin	7	13,73%
Kombinasi 2 obat	Acarbose + Glimepiride	4	7,84%
	Metformin + Glimepiride	3	5,88%
	Insulin Glulisin + Insulin Glargine	1	1,92%
	Insulin Glargine + Insulin Aspart	1	1,92%
	Insulin Degludec + Insulin Aspart	20	39,22%
Kombinasi 3 obat	Glipizid + Acarbose + Metformin	2	3,92%
Total		51	100%

Berdasarkan Tabel 4.3 penggunaan obat tunggal paling banyak metformin sebanyak tujuh orang, penggunaan obat kombinasi dua obat paling banyak adalah insulin degludec dengan insulin aspart sebanyak 20 orang. Penggunaan kombinasi tiga obat diantaranya glipizid, acarbose, dan metformin sebanyak dua orang.

Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kadar HbA1c <7%, pengobatan dilakukan dengan modifikasi gaya hidup yang sehat serta monoterapi oral (Perkeni 2021). Ketika obat monoterapi tidak mencapai target yaitu HbA1c <7% dalam waktu tiga bulan maka terapi dinaikkan menjadi kombinasi dua obat, yaitu obat lini pertama ditambah obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda. Ketika sejak awal kadar HbA1c >9% maka dapat langsung diberikan kombinasi dua obat (Sappo, Rahmawati, and Ramadhan 2017).

Apabila kadar glukosa darah belum mencapai target dengan kombinasi dua obat, maka dilakukan pengobatan kombinasi dua obat antihiperqlikemia dan insulin. Pada pasien dengan alasan klinis dan insulin tidak memungkinkan dipakai, maka dapat dikombinasikan tiga macam obat oral (Perkeni 2021).

Kombinasi tiga obat oral diberikan ketika kadar glukosa darah tidak tercapai dan adanya penolakan dari pasien untuk pengobatan menggunakan insulin. Kombinasi tiga obat oral diberikan dengan meningkatkan dosis dan frekuensi pemakaian obat. Pemberian kombinasi obat ini menyebabkan tingginya biaya dan menimbulkan tingginya efek samping dibandingkan dengan pemberian metformin

dan insulin. Pemberian kombinasi tiga obat yaitu ketika kadar A1c >9% (Sari, Inayah, and Hamidy 2016).

Metformin yaitu terapi lini pertama yang direkomendasikan karena terbukti efektif, aman, murah dan dapat menurunkan resiko kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Annisa, Puspitasari, and Aini 2021). Metformin memiliki banyak manfaat terkait kadar HbA1c, berat badan dan kematian yang disebabkan kejadian kardiovaskular (ADA 2019).

Obat golongan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin (Perkeni 2019). Sulfonilurea dapat menurunkan kadar glukosa darah sampai 20% dan menurunkan kadar HbA1c 1-2%, akan tetapi golongan ini rentan menimbulkan efek hipoglikemia pada pasien lansia dan tidak dianjurkan pada pasien dengan berat badan berlebih karena dapat menyebabkan kenaikan berat badan sampai 2 kg (Annisa, Puspitasari, and Aini 2021).

Obat golongan penghambat α -glukosidase bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa didalam usus halus, sehingga obat dapat memberikan efek pada tubuh dalam menurunkan kadar glukosa di dalam darah setelah diberikan makanan. Acarbose memiliki manfaat mengurangi kadar hemoglobin A1c 0,5-0,8% (Kurniawati et al. 2021).

Terapi kombinasi metformin-sulfonilurea memiliki efikasi baik dalam pengontrolan kadar glukosa darah puasa, namun dalam pemberian obat jangka panjang tanpa memerhatikan asupan makanan dapat menyebabkan keadaan hipoglikemia dan keluhan terkait saluran pencernaan (Gumantara and Oktarlina 2017). Pemberian terapi 2 kombinasi obat yang sering digunakan yaitu golongan biguanid dan sulfonilurea (metformin dan glimepiride) karena terapi kombinasi kedua obat tersebut dapat menurunkan kadar HbA1c dengan lebih besar yaitu sebanyak 0,8-1,5% serta kombinasi kedua obat ini dapat memperkecil terjadinya hipoglikemia. Obat golongan sulfonilurea dan biguanid memiliki mekanisme kerja yang saling berikatan dan memberikan efek yang sinergis terhadap sensitifitas reseptor insulin, dimana golongan sulfonilurea ini akan memberikan rangsangan terhadap sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Berdasarkan mekanisme pengobatan untuk terapi kombinasi obat ini dapat menurunkan kadar gula darah di dalam tubuh

lebih cepat daripada diberikan pengobatan monoterapi pada masing-masing obat tersebut (Kurniawati et al. 2021).

Terapi insulin berfungsi untuk mencapai kadar insulin fisiologis. Terapi insulin dapat berupa terapi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Terapi insulin basal adalah terapi yang ditujukan untuk glukosa darah puasa, sedangkan insulin prandial ditujukan untuk glukosa darah 2 jam post prandial (Perkeni 2019). Kombinasi insulin glargine dengan insulin aspart memberikan onset kerja yang lebih cepat dengan durasi kerja yang lebih panjang sehingga lebih dapat meniru profil insulin normal tubuh (Kartika, Lestari, and Swastini 2022).

Pemberian obat kombinasi 3 obat yang paling sering diberikan yaitu golongan obat kombinasi penghambat α -glukosidase, sulfonilurea, dan biguanid. Mekanisme kerja kombinasi obat ini saling melengkapi untuk menurunkan kadar gula darah didalam tubuh karena sulfonilurea memiliki mekanisme kerja untuk menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang sekresi insulin di dalam sel beta pankreas, biguanid untuk mengurangi produksi gula di dalam hati dan meningkatkan sensitifitas insulin di jaringan perifer dan hati sehingga akan menyebabkan penurunan sekresi insulin. Sedangkan obat acarbose memiliki mekanisme kerja untuk menghambat enzim α -glukosidase sehingga dalam pembentukan dan penyerapan gula diperlambat. Berdasarkan mekanisme kerja dari ketiga kombinasi obat ini yang dapat menurunkan kadar gula darah dengan cepat sehingga akan menurunkan kadar gula darah untuk mencapai target (Kurniawati et al. 2021).

4.5 Efek Samping Obat

Efek Samping Obat adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan serta terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (Anonim 2021).

Tabel 4.4 Pasien Diabetes Melitus yang Mengalami Efek Samping Obat

Tipe	Jumlah Pasien	Persentase
Diabetes Melitus Tipe 1	11	26,83%
Diabetes Melitus Tipe 2	29	70,73%
Diabetes Melitus Gestasional	1	2,44%
Total	41	100%

Pasien penderita diabetes melitus yang menjalani pengobatan di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya berjumlah 51 orang, namun pasien yang mengalami efek samping obat berjumlah 41 orang. Diantaranya pasien diabetes melitus tipe 1 sebanyak 11 orang, pasien diabetes melitus tipe 2 sebanyak 29 orang, dan pasien diabetes melitus gestasional sebanyak satu orang.

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 (Putra, Achmad, and Rachma 2017).

Tabel 4.5 Skor Algoritma Naranjo

Skor	Keterangan	Jumlah	Presentase
6	<i>Probable</i>	1	1,97%
7	<i>Probable</i>	17	33,33%
8	<i>Probable</i>	15	29,41%
9	<i>Highly Probable</i>	1	1,97%
10	<i>Highly Probable</i>	2	3,92%
11	<i>Highly Probable</i>	5	9,80%
2	<i>Doubtful</i>	10	19,60%
Total		51	100%

Berdasarkan algoritma naranjo pasien diabetes melitus yang menjalani pengobatan di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya yang mengalami efek samping obat berjumlah 41 orang, didapatkan skor paling banyak adalah 7 (*Probable*) berjumlah 17 orang. Pasien diabetes melitus yang tidak mengalami efek samping obat berjumlah 10 orang dengan skor 2 (*Doubtful*).

Pasien dengan skor 6-8 (*Probable*) mengalami efek samping dari penggunaan acarbose yaitu perut kembung dan diare. Penggunaan glimepiride yaitu hipoglikemia, lemas, mual, sakit perut, dan pusing. Penggunaan metformin yaitu mual, muntah, dispepsia, dan diare. Penggunaan insulin aspart yaitu lemas dan berat badan naik. Penggunaan insulin glargine yaitu berat badan naik. Penggunaan insulin degludec dan insulin aspart yaitu hipoglikemia, mual, gatal, dan diare. Pasien dengan skor 9-11 (*Highly Probable*) mengalami efek samping dari penggunaan insulin degludec dan insulin aspart yaitu hipoglikemia dan mual. Penggunaan metformin yaitu mual, muntah, dan diare. Penggunaan glimepiride yaitu mual. Pasien dengan skor 2 (*Doubtful*) tidak terdapat efek samping dari penggunaan insulin glargine, insulin degludec dan insulin aspart.

Penggunaan Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah tanpa menyebabkan peningkatan berat badan dan lebih kecil kemungkinan untuk terjadinya hipoglikemia. Efek penurunan berat badan metformin melalui penurunan nafsu makan dan mengurangi penyimpanan lemak pada jaringan (Putra, Achmad, and Rachma 2017).

Kejadian mual, muntah dan diare pada penggunaan metformin disebabkan karena metformin dapat menyebabkan gangguan saluran pencernaan dengan cara meningkatkan sekresi gastrik, sekresi VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), dan menginduksi refluks duodenogastrik sehingga aktivitas yang berkontribusi pada terjadinya mual, muntah dan diare tinggi. Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT₃) terletak pada sistem saraf pusat dan tepi yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah (Putri, Natasya, et al. 2021).

Efek samping metformin dapat diminimalisir atau dihindari dengan penggunaan obat metformin sesudah makan dan dimulai dengan dosis rendah yaitu dosis 500 mg sehari kemudian ditingkatkan secara bertahap setelah 2-3 minggu dengan penambahan 500 mg atau 850 mg per dua minggu sampai kontrol gula darah tercapai (Putri, Np, et al. 2021).

Sulfonilurea adalah obat yang tepat untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan sangat cepat, namun terjadi peningkatan HbA_{1c} 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 (Gumantara and Oktarlina 2017). 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 (Declori 2019).

Efek samping dari acarbose adalah flatulensi dan gejala gastrointestinal. Efek samping yang muncul terjadi karena mekanisme kerja acarbose yang menghambat enzim α -glucosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakarida, sehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar dan mengakibatkan produksi gas, diare, dan nyeri perut (Azwarini, Lestari, and Nurhayati 2015).

Berdasarkan lama kerjanya, sediaan insulin dibedakan menjadi empat jenis, yaitu insulin kerja cepat, insulin kerja pendek, insulin kerja sedang, dan insulin kerja panjang. Untuk mencapai sasaran glukosa darah basal dipergunakan insulin kerja sedang atau panjang (insulin basal), sedangkan untuk mencapai target nilai HbA1c akan diberikan insulin kerja cepat atau insulin kerja pendek (insulin prandial) (Perkeni 2019).

Hipoglikemia dapat terjadi karena beberapa faktor seperti jenis atau regimen insulin yang digunakan, dosis yang diberikan pada pasien pasien rawat inap. Faktor lainnya yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya hipoglikemia adalah usia, jenis kelamin dan lama menderita diabetes melitus. Timbulnya efek samping berhubungan dengan fungsi dari mekanisme sistem *glucose counterregulatory*, yaitu semakin lama pasien menderita diabetes maka semakin lama pula pemakaian obat penurun glukosa darah sehingga semakin tinggi kemungkinan terjadinya gangguan pada sistem tersebut sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia (Radyastra, Miftah, and Hendriyono 2018).

4.6 Analisis Statistik

4.6.1 Hubungan Efek Samping Obat Antidiabetes dengan Jenis Kelamin

Hubungan antara efek samping obat dengan jenis kelamin diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,509 atau $>0,05$. Jenis kelamin laki-laki maupun perempuan tidak berbeda signifikan dalam mengalami kejadian efek samping obat antidiabetes.

Tabel 4.6 Prevalensi Kejadian Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Presentase	Sig (p<0,05)
Laki-laki	16	39,02%	0,509
Perempuan	25	60,98%	
Total	41	100%	

Pada penelitian ini pasien perempuan dengan usia di atas 45 tahun lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki. Perempuan lebih mudah mengalami obesitas akibat kenaikan indeks masa tubuh yang lebih besar, mengalami siklus bulanan/menstruasi, dan menopause sehingga lebih mudah mengalami penimbunan lemak di dalam tubuh karena proses hormonal (Sari, Inayah, and Hamidy 2016).

4.6.2 Hubungan Efek Samping Obat Antidiabetes dengan Usia

Terdapat hubungan antara efek samping obat dengan usia, dengan nilai signifikansi sebesar 0,048 ($p < 0,05$). Dapat diartikan bahwa semakin bertambah usia pasien maka semakin besar juga kemungkinan terjadinya efek samping obat antidiabetes.

Tabel 4.7 Prevalensi Kejadian Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Usia

Usia	Jumlah	Persentase	Sig (p<0,05)
17-25 Tahun (Remaja Akhir)	1	2,44%	0,048
26-35 Tahun (Dewasa Awal)	1	2,44%	
36-45 Tahun (Dewasa Akhir)	1	2,44%	
46-55 Tahun (Lansia Awal)	13	31,71%	
56-65 Tahun (Lansia Akhir)	20	48,78%	
> 65 Tahun (Manula)	5	12,20%	
Total	41	100%	

Seiring bertambahnya usia, tubuh akan mengalami berbagai perubahan terutama fungsi dan struktur ginjal (Komariah and Rahayu 2020). Seiring bertambahnya usia, sedikit penurunan fungsi ginjal merupakan proses normal bagi semua orang (Putri, Natasya, et al. 2021). Bertambahnya usia, maka fungsi sel pankreas dan sekresi insulin akan berkurang, dan juga berkaitan dengan resistensi insulin akibat berkurangnya massa otot dan perubahan vaskular, berkurangnya aktivitas fisik, sehingga rentan terhadap berat badan berlebih bahkan obesitas (Sappo, Rahmawati, and Ramadhan 2017).

Sebagian besar pasien patuh mengonsumsi obat pada usia <60 tahun, karena faktor usia sering dikaitkan dengan kelupaan meminum obat. Faktor yang mempengaruhi proses degenerasi organ-organ tubuh manusia salah satunya adalah penurunan memori, semakin bertambahnya usia semakin besar tingkat ketidakpatuhan dalam meminum obat (Mokolomban, Wiyono, and Mpila 2018). Ketidakpatuhan dalam mengonsumsi obat dapat menyebabkan kadar gula darah tidak terkontrol (Ariani, Alfian, and Prihandiwati 2022). Kadar gula darah yang tidak terkontrol akan menyebabkan komplikasi (Lathifah 2017).

4.6.3 Hubungan Efek Samping Obat Antidiabetes dengan Pekerjaan

Hubungan antara efek samping obat dengan pekerjaan dapat dilihat dari nilai signifikansi sebesar 0,29 atau <0.005. Mayoritas pekerjaan pasien adalah ibu rumah tangga. Prevalensi diabetes melitus tertinggi pada kelompok yang tidak bekerja dan ibu rumah tangga, sehingga meningkatkan resiko terjadinya obesitas (Anonim 2020). Jenis pekerjaan akan memengaruhi tingkat aktivitas fisik dan stres, dimana stres akan menyebabkan peningkatan hormon epinefrin yang dapat menyebabkan mobilisasi glukosa, asam lemak, dan asam laktat. Hormon epinefrin adalah hormon antagonis insulin sehingga menghambat kerja insulin dan dapat mempengaruhi kadar gula darah seseorang (Sari, Inayah, and Hamidy 2016).

Tabel 4.8 Prevalensi Kejadian Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Pekerjaan

Pekerjaan	Jumlah Pasien	Persentase	Sig (p<0,05)
IRT	15	36,59%	0,29
PNS	5	12,20%	
Wiraswasta	6	14,63%	
Pensiunan	7	17,07%	
Tidak Bekerja	4	9,76%	
Lainnya	4	9,76%	
Total	41	100%	

4.6.4 Hubungan Efek Samping Obat Antidiabetes dengan Tempat Tinggal

Hubungan antara efek samping obat dengan tempat tinggal pasien diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,093 atau $>0,05$. Tempat tinggal pasien baik di kota maupun kabupaten tidak berbeda signifikan dalam mengalami kejadian efek samping obat antidiabetes.

Tabel 4.9 Prevalensi Kejadian Efek Samping Berdasarkan Tempat Tinggal

Tempat Tinggal	Jumlah Pasien	Persentase	Sig (p<0,05)
Kota Tasikmalaya	33	80,49%	0,093
Kab. Tasikmalaya	6	14,63%	
Lainnya	2	4,88%	
Total	41	100%	

Penderita diabetes melitus tipe 2 di Indonesia lebih banyak bertempat tinggal di perkotaan (1,9%) dibandingkan dengan di pedesaan (1,0%) (Anonim, 2018). Pada penelitian ini pasien yang tinggal di kota Tasikmalaya lebih banyak yaitu 33 orang sedangkan pasien yang tinggal di kabupaten Tasikmalaya sebanyak enam orang, dan pasien yang tinggal di luar Tasikmalaya sebanyak dua orang. Gaya hidup di kota yang mengkonsumsi lemak, garam, gula, dan makanan instan yang tinggi menimbulkan kenaikan kadar gula darah (Sari, Inayah, and Hamidy 2016).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan, kesimpulan dari penelitian mengenai Gambaran Efek Samping Obat Antidiabetes di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya Menggunakan Algoritma Naranjo sebagai berikut:

5.1.1 Pasien diabetes melitus yang menjalani pengobatan di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya sebanyak 51 orang. Pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Pasien diabetes melitus paling banyak adalah lansia akhir dengan pekerjaan paling banyak adalah IRT. Pasien yang tinggal di kota Tasikmalaya lebih banyak dibandingkan pasien yang tinggal di kabupaten Tasikmalaya ataupun kabupaten Ciamis.

5.1.2 Prevalensi kemunculan efek samping berdasarkan algoritma naranjo sebanyak 41 orang, didapatkan skor paling banyak adalah 7 (*Probable*) berjumlah 17 orang. Pasien diabetes melitus yang tidak mengalami efek samping obat berjumlah 10 orang dengan skor 2 (*Doubtful*). Efek samping dari penggunaan acarbose yaitu perut kembung dan diare. Efek samping dari penggunaan glimepiride yaitu hipoglikemia, lemas, mual, sakit perut, dan pusing. Penggunaan metformin yaitu mual, muntah, dispepsia, dan diare. Penggunaan insulin aspart yaitu lemas dan berat badan naik. Penggunaan insulin glargine yaitu berat badan naik. Penggunaan insulin degludec dan insulin aspart yaitu hipoglikemia, mual, gatal, dan diare.

5.2 Saran

Perlu adanya konsultasi dengan dokter, apoteker dan tenaga kesehatan lainnya dalam menentukan efek samping obat, serta penambahan sampel sehingga lebih banyak efek samping dari obat lainnya yang dapat diketahui.