

Studi Prospektif *Adverse Drug Reactions* (ADRS) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit, Padang

(A Prospective Study On Adverse Drug Reactions (Adrs) Of Oral Hypoglycemic Agents Among Type 2 Diabetes Patients in A Hospital, Padang)

Rahmi Yosmar*, Nadia Putri Inanta, dan Yelly Oktavia Sari

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

ABSTRACT: The oral hypoglycemic agent is the main therapy of type 2 diabetes mellitus patients. These drugs can cause the possibility of *Adverse Drug Reactions* (ADRs). Based on WHO, the common type of ADRs is a type A (*Augmented*) reaction that was previously estimated and depends on the dose of the drug like the side effects. The study focus on identification of side effect of the oral hypoglycemic agent. The main of the study was to determine the sociodemographic characteristics of patients and to identify the incidence of ADRs, to find out drugs suspected of causing ADRs and assess the causality of ADRs. The study used prospective observational study in 3 months, it was conducted on outpatients of type 2 diabetes who acquire Oral Hypoglycemic Agent with or without insulin at internal medicine polyclinic of Dr. M. Djamil Padang Hospital from July until September 2018. Any actual ADRs that occurred was calculated using the Naranjo probability scale. The result showed that about 37 samples that met the inclusion criteria. The sociodemographic characteristics consist of female predominance (51.35%) over males. The majority of age of the patient in the study was found to be > 56 years old as many as 59.46%. The most widely used pattern of the oral hypoglycemic agent was a combination of metformin and glimepiride about 32.43%. The study shows that 8.1% of patients experienced ADRs. The oral hypoglycemic agent which are suspected to be the cause of ADRs are metformin induced nausea and acarbose caused flatulence. Based on the assessment of causality by using *Naranjo scale* for patients experiencing these ADRs indicated that the majority of ADRs were *probable* (5.4%) and 2.7% were *possible*

Keywords: Adverse Drug Reactions, Side effect, Type 2 Diabetes Mellitus, *Naranjo Scale*.

ABSTRAK: Obat Hipoglikemik Oral (OHO) merupakan obat utama untuk terapi pasien Diabetes melitus tipe 2. Obat tersebut dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya *Adverse Drug Reactions* (ADRs). Menurut WHO, jenis ADRs yang umum terjadi adalah reaksi tipe A (*Augmented*) yaitu reaksi yang diperkirakan sebelumnya dan bergantung pada dosis obat seperti efek samping obat. Penelitian ini fokus pada efek samping obat hipoglikemik oral. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik sosiodemografis pasien dan mengidentifikasi angka kejadian ADRs, mengetahui obat yang diduga penyebab ADRs serta menilai kausalitas ADRs yang ditimbulkan oleh obat hipoglikemik oral. Penelitian ini menggunakan studi observasional dengan pendekatan secara prospektif selama 3 bulan. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi Obat Hipoglikemik Oral dengan atau tanpa kombinasi insulin di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Juli sampai September 2018. Setiap ADRs aktual yang terjadi dihitung probabilitasnya dengan menggunakan algoritma *Naranjo scale*. Hasil penelitian ini menunjukkan sebanyak 37 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, dimana karakteristik sosiodemografi yang dijumpai pasien perempuan lebih dominan dari pada pasien laki-laki sebesar 51,35% dan pada umumnya pasien berusia >56 tahun sebanyak 59,46%. Pola penggunaan obat hipoglikemik oral yang paling banyak digunakan adalah kombinasi metformin dengan glimepirid sekitar 32,43 %. Studi ini berhasil mengidentifikasi sebanyak 8,1 % pasien mengalami ADRs. Obat hipoglikemik oral yang diduga menjadi penyebab timbulnya ADRs tersebut adalah metformin menimbulkan efek mual dan acarbose menyebabkan efek flatulensi. Berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan skala Naranjo terhadap pasien yang mengalami ADRs tersebut, didapatkan 5,4 % termasuk dalam kategori *probable* dan 2,7% termasuk dalam kategori *possible* ADRs

Kata kunci: Adverse Drug Reactions; Efek Samping Obat; Diabetes Mellitus Tipe 2; *Naranjo Scale*.

Pendahuluan

Diabetes merupakan kondisi dimana tingginya kadar gula dalam darah yang dikarenakan adanya kelainan pada sekresi insulin. Diabetes dapat digolongkan menjadi *Insulin*

dependent diabetes mellitus (IDDM) atau DM tipe 1, diabetes melitus yang tidak tergantung insulin, *Non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) atau DM tipe 2 dan diabetes gestasional. Diantara

Access this article



*Corresponding Author: Rahmi Yosmar

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Jalan Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Kota Padang, Sumatera Barat 25163 | Email: rahmi.yosmar@gmail.com

ketiga sub-tipe tersebut, diabetes melitus tipe 2 NIDDM merupakan penyakit yang paling banyak ditemui 95% dari seluruh pasien diabetes mellitus [1].

Diabetes yang paling banyak diderita oleh masyarakat adalah diabetes melitus tipe 2 [2]. DM tipe 2 terjadi pada orang dewasa setengah baya, paling sering setelah usia 45 tahun, hal ini terjadi karena pada umur tersebut mulai terjadi intoleransi glukosa, proses berkurangnya kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin [3].

Terapi farmakologi diabetes melitus tipe 2 salah satunya adalah terapi menggunakan obat hipoglikemik oral. Pemilihan obat bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien. Penggunaan obat hipoglikemik oral dapat menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat atau lebih [2].

Salah satu dari masalah akibat penggunaan obat adalah terjadinya *Adverse drug reaction* (ADR) atau reaksi obat yang tidak diinginkan, Peningkatan 3% sampai 12% jumlah pasien dan peningkatan 5% sampai 10% biaya perawatan di negara barat akibat terjadinya ADR [4]. Berbagai penelitian telah dilaporkan terkait dengan ADR pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang khususnya menggunakan obat hipoglikemik oral. Beberapa ADR yang sering timbul setelah pemakaian obat hipoglikemik oral diantaranya mual, muntah, diare, pusing, reaksi alergi pada kulit, berkeriat, lemas, susah tidur, udem [5]. Dalam penelitian ditemukan bahwa seperti contoh obat hipoglikemik oral yaitu inhibitor SGLT-2: canagliflozin dan dapagliflozin, keluhan yang paling sering dilaporkan adalah infeksi saluran kencing dan peningkatan buang air kecil dan hipotensi lebih sering terjadi pada kelompok dapagliflozin [6]. Selain itu didapatkan data bahwa Glimepiride atau kombinasi dengan metformin menyebabkan beberapa kejadian hipoglikemia, semuanya terjadi jika glimepirid digunakan dengan dosis 2 mg/hari atau lebih. Dispepsia dan diare adalah efek samping yang paling umum dilaporkan oleh pasien ke dokter terutama karena metformin [7]. Penelitian di Indonesia juga melaporkan terapi obat hipoglikemik oral berupa glibenklamid dan chlorpropramid melaporkan mengalami rasa mual, muntah serta kesemutan pada kaki, dari hasil analisis yang dilakukan peneliti diduga kuat penyebab obat penyebab rasa mual, muntah dan kesemutan adalah glibenklamid [8] dan penelitian lainnya melaporkan kombinasi metformin dan glibenklamid, salah satu pasien tersebut mengalami susah buang air besar [9].

ADR dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu tipe A dan tipe B. Pada penelitian ini memilih ADR tipe A karena ADR tipe A yang umum terjadi dan berkaitan dengan dosis obat yang diberikan dan aksi farmakologi obat dan efek samping juga disebut dengan ADR tipe A. Hampir 80% ADR adalah tipe A. Beberapa ADR tipe A merupakan reaksi akibat dari kegagalan dosis individual seorang

pasien yang memiliki dosis dalam jangkauan normal, tetapi gangguan fungsi ginjal atau hati mempengaruhi klirens obat dan dapat berakibat pada ADR [10].

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik sosiodemografis pasien, mengidentifikasi angka kejadian ADR, mengetahui OHO yang beresiko menyebabkan ADR dan menilai kausalitas ADR yang ditimbulkan oleh obat hipoglikemik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dokumentasi dan sebagai bahan evaluasi terhadap pelayanan baik oleh dokter maupun farmasis dan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan di rumah sakit.

Metode Penelitian

Penelitian ini sudah lolos kaji etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan Nomor Surat Keterangan : PE.130.2018

Desain Studi

Penelitian dilakukan menggunakan metode observasi bersifat deskriptif dengan pendekatan prospektif.

Sampel Penelitian

Kriteria inklusi sampel penelitian ini adalah semua pasien dewasa dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa komplikasi dan penyakit penyerta yang mendapatkan obat hipoglikemik oral dengan atau tanpa kombinasi insulin di Poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dan pasien yang bersedia mengisi *informed consent*.

Jenis Data

Data yang diambil adalah data sosiodemografi pasien, data klinis pasien, data pengobatan pasien, dan wawancara langsung pasien tentang ADRs yang ditimbulkan setelah penggunaan obat hipoglikemik oral.

Analisa Data

Data yang telah diambil dianalisa secara deskriptif. Analisis dilakukan untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi dan karakteristik klinik pada pasien kemudian data diambil berdasarkan keluhan pasien. Data yang 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 ADRs)
- 4 – 8 *Probable* (kemungkinan besar terjadi ADRs)
- >9 *Definite* (pasti terjadi ADRs)

Hasil dan Diskusi

Karakteristik Sampel Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian mengenai evaluasi ADR pada pasien dewasa DM tipe 2 yang mendapatkan obat hipoglikemik oral di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juli – September 2018 didapatkan bahwa jumlah pasien dewasa DM tipe 2 yang mendapatkan obat hipoglikemik oral yang sesuai dengan kriteria Inklusi sebanyak 37 pasien (42,05%). Jumlah sampel yang diperoleh selama 3 bulan sedikit karena pada umumnya pasien yang control di Poliklinik Penyakit Dalam tersebut telah menggunakan insulin, riwayat diabetes tidak terkontrol dan mempunyai riwayat rawat inap berulang.

Berdasarkan data sosiodemografi yang diperoleh dari penelitian seperti yang tertera pada table 2 diketahui bahwa pasien yang paling banyak menderita DM tipe 2 adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 19 pasien (51,35 %) sedangkan pasien laki-laki sebanyak 18 pasien (48,64 %). Penelitian yang dilakukan di Saudi Arabia pada tahun 2014 menyatakan bahwa perempuan memiliki risiko yang lebih tinggi terkena diabetes dibandingkan dengan laki-laki [11], begitu juga pada penelitian yang dilakukan di Manado pada tahun 2011 menyatakan bahwa perempuan lebih berpeluang terkena diabetes melitus tipe 2 [12]. Kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi dari pada laki-laki karena wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar [13].

Penyakit DM akan semakin meningkat dengan bertambahnya umur dan penyakit DM paling banyak ditemukan pada umur lebih dari 50 tahun, ini disebabkan oleh beberapa faktor yaitu perubahan komposisi tubuh, penurunan aktifitas fisik yang dapat mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah reseptor insulin sehingga menyebabkan kecepatan *Glucose transporter-4* (GLUT-4) juga akan menurun mengakibatkan terjadinya penurunan ambilan glukosa karena menurunnya sensitivitas insulin [14].

Data karakteristik sosiodemografi lainnya pada pasien DM tipe 2 ini pada umumnya tidak memiliki pekerjaan dan mempunyai riwayat pendidikan terakhir SMA. Hal ini juga dapat mempengaruhi kondisi Diabetes pasien dan pola hidup pasien.

Berdasarkan hasil pada [tabel 3](#) data karakteristik klinis pasien DM Tipe 2 yang dijumpai sebagian besar

memiliki riwayat DM Tipe 2 <5 tahun dan tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita penyakit yang sama. Hal ini membuktikan bahwa salah satu factor resiko terjadinya DM Tipe 2 adalah disebabkan pola hidup yang tidak sehat.

Pola penggunaan Obat Hipoglikemik Oral

Obat-obat yang paling banyak diresepkan oleh dokter dengan pola pemberian obat tunggal dan kombinasi, yang paling banyak adalah pemberian kombinasi Metformin-glimepirid sebanyak 32,43% seperti yang tertera pada table 4. Pemberian dua macam obat hipoglikemik oral apabila obat monoterapi tidak dapat mencapai target HbA1c <7% dalam waktu 3 bulan maka terapi dapat ditingkatkan menjadi 2 obat atau HbA1c pasien sejak awal >9% [15]. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Ingle pada tahun 2012 menunjukkan bahwa terapi kombinasi dengan metformin plus glimepirid lebih efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik, menunjukkan efek menetralkan atau mengurangi berat badan, dan memiliki efek samping yang minimal dibandingkan kombinasi metformin plus glibenklamid pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 karena Sulfonilurea dan metformin memiliki mekanisme aksi yang berbeda. Sulfonilurea terutama menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang pelepasan insulin dari β -sel pankreas sedangkan metformin mengurangi kadar glukosa darah terutama dengan meningkatkan sensitivitas jaringan hati dan perifer terhadap insulin, yaitu menurunkan resistensi insulin hepar dan perifer dengan mengurangi afinitas reseptor insulin terhadap insulin dan dengan meningkatkan jumlah reseptor insulin [16].

Kejadian ADRs Obat Hipoglikemik Oral Pada Pasien DM Tipe II

Data yang sudah didapatkan kemudian dinilai kausalitasnya dengan menggunakan algoritma Naranjo Probabilitas Scale seperti yang tercantum pada [tabel 1](#). Setelah dianalisa ditemukan 8,1 % diduga kejadian ADRs pada pasien DM Tipe II seperti yang tertera pada [Gambar 1](#). [Tabel 5](#) menjelaskan rician kejadian ADRs yang telah berhasil diidentifikasi yaitu berupa efek samping obat OHO dan telah dinilai kausalitasnya. Satu pasien mendapatkan terapi obat glimepirid-metformin-acarbose mengeluhkan mengalami flatulensi. Menurut hasil penelitian yang dilakukan Andayani dkk menunjukkan pasien mengalami flatulensi (46%) karena penggunaan acarbose [17] dan dalam penelitian fowler melaporkan bahwa efek samping utama acarbose adalah flatulensi dan gejala gastrointestinal [18]. Hal ini disebabkan mekanisme kerja acarbose yang menghambat enzim alfa glukosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakarida [19]

sehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar dan mengakibatkan produksi gas, diare dan nyeri perut. Berdasarkan penilaian total skor Algoritma Naranjo sebesar 5 termasuk kategori *probable* (kemungkinan besar terjadi ADR).

Satu pasien mendapatkan terapi metformin-glimepirid mengeluhkan mengalami mual. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan di Kolkata, India bahwa metformin dan kombinasinya, pasien mengalami beberapa ADR salah satunya mengalami perut kembung, pusing, diare dan mual dan muntah [20]. Metformin diketahui mengakibatkan efek samping pada gastrointestinal berupa diare, mual, muntah, kembung, kurangnya kemampuan mencerna makanan dan rasa tidak nyaman di perut [21]. Berdasarkan literatur penggunaan glimepirid dapat memicu terjadinya reaksi efek berupa rasa mual dan muntah [21]. Penelitian lain juga menemukan pada penggunaan glimepirid, ditemukan 2 pasien yang mengalami efek samping berupa mual. Namun pasien sebelumnya mengalami kondisi demam, sehingga alternatif lain yang dapat menyebabkan mual adalah kondisi demam yang dialami pasien [22]. Berdasarkan algoritma naranjo, skor total nya adalah 2 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi ADR).

Satu pasien mendapatkan terapi obat metformin mengeluhkan mengalami mual. Hal ini sesuai dengan *drug information handbook* bahwa pasien diabetes melitus yang menggunakan metformin 7-10 % mengalami mual yang dapat disebabkan karena penggunaan metformin [23] dan penelitian yang dilakukan di RS PKU Muhammadiyah

Yogyakarta juga menemukan pasien yang menggunakan metformin 2 dari 3 pasien tersebut mengalami mual [9]. Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT₃) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah [22]. Berdasarkan hasil total skor Algoritma Naranjo sebesar 2 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi ADR).

Perbedaan efek obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, obat, adanya penyakit penyerta, dan genetik atau kondisi metabolisme tubuh sudah menurun. Faktor obat yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat, dan adanya interaksi antar obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda [24]. Adanya penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respons obat dan munculnya ADR secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan yang pada akhirnya menimbulkan perubahan respon obat dan munculnya ADR. Faktor usia mempengaruhi terjadinya ADR karena adanya perubahan farmakokinetika seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat, yang faktor –faktor tersebut sangat bergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita. Perbedaan secara genetik tampak 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 [25].

Tabel 1. Algoritma Naranjo

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Tahu
1	Apakah terdapat laporan yang terjadi tentang reaksi tersebut pada waktu lampau?	+1	0	0
2	Apakah reaksi obat yang merugikan terjadi setelah obat yang dicurigai diberikan?	+2	-1	0
3	Apakah reaksi obat yang merugikan berkurang ketika obat dihentikan atau ketika obat antagonis diberikan?	+1	0	0
4	Apakah reaksi obat yang merugikan muncul ketika obat tersebut diberikan kembali?	+2	-1	0
5	Apakah terdapat alternative lain yang dapat menyebabkan reaksi yang sama pada pasien tersebut?	-1	+2	0
6	Apakah reaksi obat yang merugikan muncul kembali ketika diberikan plasebo ?	-1	+1	0
7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh dengan konsentrasi yang toksik?	+1	0	0
8	Apakah reaksi obat yang merugikan bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika dosis obat diturunkan?	+1	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami reaksi obat yang merugikan yang sama atau obat yang mirip sebelumnya?	+1	0	0
10	Apakah reaksi obat yang merugikan dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif ?	+1	0	0

Distribusi Karakteristik Pasien dewasa DM tipe 2

Tabel 2. Karakteristik Sosiodemografis pasien

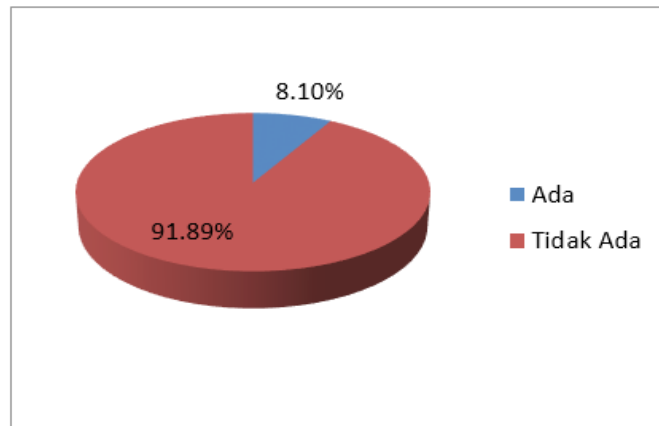
No	Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase Pasien
Jenis Kelamin			
1	Laki-Laki	18	48,65 %
	Perempuan	19	51,35 %
Usia			
2	41-45 tahun	3	8,11 %
	46-50 tahun	5	13,51 %
	51-55 tahun	7	18,92 %
	>56 tahun	22	59,46 %
Jenis Pekerjaan			
3	Bekerja	18	48,65 %
	Tidak Bekerja	19	51,35 %
Pendidikan			
4	SD	4	10,81 %
	SMP	1	2,70 %
	SMA	25	67,57 %
	Perguruan Tinggi	6	16,22 %
	Tidak tamat sekolah	1	2,70 %

Tabel 3. Karakteristik Klinik pasien

No	Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase Pasien
Lama Riwayat penyakit			
1	< 5 tahun	25	67,56 %
	5-10 tahun	10	27,02 %
	11-20 tahun	2	5,40 %
Riwayat keluarga			
2	Ada	6	16,21 %
	Tidak	31	83,78 %

Tabel 4. Pola Penggunaan Obat pada Pasien DM tipe 2

No	Nama Obat	Jumlah
Tunggal		
1	Metformin	3
	Glimepirid	2
	Glikuidon	1
Kombinasi 2 Obat		
3	Metformin – Glimepirid	12
	Metformin – Glikuidon	2
	Metformin- Glucobay	1
	Glikuidon – Glucobay	1
	Metformin – Insulin Lavemir	9
	Glimepirid – Insulin Lavemir	1
	Glimepirid – Insulin Lantus	1
Kombinasi 3 Obat		
2	Glimepirid – Metformin – Acarbose	1
	Metformin – insulin Apida – Insulin lantus	2



Gambar 1. Persentase terjadinya ADRs Obat Hipoglikemik Oral

Tabel 5. Reaksi Efek samping yang merupakan ADRs Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien DM Tipe II

No	Efek Samping	Nama Obat	Skor Naranjo	Persentase (%)
1	Flatulensi	Acarbose	5 (Probable)	2,7
2	Mual	Metformin	2 (Possible)	5,4
3	Mual	Metformin	2 (Possible)	
Total persentase kejadian ADRs				8,1

Batasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat batasan penelitian disebabkan karena peneliti tidak melakukan intervensi sehingga dalam penilaian algoritma Naranjo terdapat beberapa pertanyaan yang tidak dilakukan yaitu penggunaan kembali obat yang dicurigai, evaluasi menggunakan placebo, pengukuran konsentrasi obat di dalam darah dan evaluasi dengan menaikkan atau menurunkan dosis obat. Selain itu keterbatasan dalam penelitian ini adalah sedikitnya jumlah sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu pasien dewasa yang menderita diabetes mellitus tipe 2 yang mendapatkan terapi OHO dengan atau tanpa kombinasi insulin. Pada umumnya pasien yang berkunjung ke poliklinik penyakit dalam tersebut merupakan pasien yang memiliki riwayat diabetes tidak terkontrol, mempunyai riwayat rawat inap berulang dan mendapatkan terapi insulin saja.

Kesimpulan

Penelitian ini berhasil mengidentifikasi sebanyak 8,1 % pasien mengalami ADRs. Obat hipoglikemik oral yang diduga menjadi penyebab timbulnya ADRs tersebut adalah metformin menimbulkan efek mual dan acarbose

menyebabkan efek flatulensi. Berdasarkan penilaian kausalitas dengan menggunakan skala Naranjo terhadap pasien yang mengalami ADRs tersebut, didapatkan 5,4 % termasuk dalam kategori *probable* dan 2,7% termasuk dalam kategori *possible* ADRs.

Ucapan Terimakasih

Perima kasih kami ucapkan kepada Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah memberikan dukungan berupa dana penelitian dari anggaran DIPA Fakultas tahun 2018.

Referensi

- [1] Kardika IB, Sianny Herawati IW. Preanalitik Dan Interpretasi Glukosa Darah Untuk Diagnosis Diabetes Melitus. Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. 2015;1:1689-99.
- [2] Departemen Kesehatan RI. Pharmaceutical care untuk penyakit Diabetes Mellitus. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. Hlm. 2005;7.
- [3] Sujaya IN. Pola konsumsi makanan tradisional Bali sebagai faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 di Kabupaten Tabanan (Doctoral dissertation, Universitas Gadjah Mada). 2006.

- [4] Christianie M, Setiati S, Trisna Y, Andrajati R. Kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di RSCM. JFIONline| Print ISSN 1412-1107| e-ISSN 2355-696X. 2007;3(4).
- [5] Saravanan K, Manna PK, Mohanta GP, Manavalan R. A study of *adverse drug reaction* on drugs used in the management of type 2 diabetic mellitus. *Journal of Pharmacy Research* Vol. 2011 Oct;4(10):3394-5.
- [6] Bhattacharjee GM, Agrawal S. Adverse drug reaction monitoring of newer oral anti-diabetic drugs—A pharmacovigilance perspective. *International Journal of Pharmacological Research*. 2016;6(4):142.
- [7] Deb T, Chakrabarty A, Ghosh A. Adverse drug reactions in Type 2 diabetes mellitus patients on oral antidiabetic drugs in a diabetes outpatient department of a tertiary care teaching hospital in the Eastern India. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2017 Mar 1;6(3):554-8.
- [8] Putra OF. Identifikasi Adverse Drug Reactions Penggunaan Obat Antidiabetes Pada Penderita Diabetes Mellitus Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Periode Februari-April 2013 (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- [9] Fitriyani F, Supadmi W. Evaluasi Adverse Drug Reaction Antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Desember 2011-Januari 2012. *Pharmaciana*. 2012 Nov 1;2(2).
- [10] Lee A, editor. *Adverse drug reactions*. Pharmaceutical press; 2006.
- [11] Awad AA, Al-Eisa E, Alghwiri A. Diabetes risk 10 years forecast in the capital of Saudi Arabia: Canadian Diabetes Risk Assessment Questionnaire (CANRISK) perspective. 2014.
- [12] Awad N, Langi YA, Pandelaki K. Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Poliklinik Endokrin Bagian/SMF FK-UNSRAT RSU Prof. Dr. RD Kandou Manado Periode Mei 2011-Oktober 2011. *Jurnal e-Biomedik*. 2013;1(1).
- [13] Bennett PH. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:544-70.
- [14] Rochmah W. Diabetes melitus pada usia lanjut. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi. 2006;4:1915-8.
- [15] Indonesia PE. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. PB. PERKENI. 2015.
- [16] Ingle PV, Talele GS. Adverse effects of metformin in combination with glimepiride and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(Suppl 1):108-10.
- [17] Andayani TM, Ibrahim MI, Asdie AH. Pengaruh kombinasi terapi sulfoniluria, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2009;20(4):224-30.
- [18] Fowler MJ. Hypoglycemia. *Clinical Diabetes*. 2008 Oct 1;26(4):170-3.
- [19] Sheehan MT. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clinical Medicine & Research*. 2003 Jul 1;1(3):189-200.
- [20] Adhikari A, Bhowal T, Ray M, Chatterjee S, Mukherjee AK, Das AK. Investigation Of Adverse Drug Reactions Related To Metformin Use In Patients Of Type 2 Diabetes Mellitus In A Tertiary Care Hospital In Kolkata, West Bengal, India. *Explor. Anim. Med. Res*. 2013;3:117-22.
- [21] McEvoy GK, editor. *AHFS drug information*, 2000. American Society of Health-System Pharmacists; 2000.
- [22] Achmad A. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Mellitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2017 Sep 30;2(2):45-50.
- [23] Lacy CF, Armstrong L, Goldman MP, Lance LL. Metformin, dalam. *Drug Information Handbook*. 2014:954-6.
- [24] Arifin AL. Panduan terapi diabetes mellitus tipe 2 terkini. Abstrak. 2012.
- [25] Prest MS, Kristianto FC, Chik KT. Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki. 2003.



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)