



## Studi Pustaka Efek Samping Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Geriatri Diabetes Melitus Tipe 2

Alifia Putri Febriyanti<sup>1</sup>, Munifah Wahyuddin<sup>2\*</sup>, Mirsya Awulia Reski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Kampus III UIN Malang. Jl. Locari, Tlekung, Junrejo, Kota Batu Jawa Timur 65151, Telp. 0813-5945-7475

<sup>2</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Jl. H.M Yasin Limpo, No.36 Romang Polong, Gowa, Sulawesi Selatan, 92118, Indonesia.

### ABSTRACT

#### Article Info:

Submitted : 26 Mei 2023

Revised : 30 Mei 2024

Accepted : 30 Juni 2024

\*Corresponding author e-mail:

[munifah.wahyuddin@uin-alauddin.ac.id](mailto:munifah.wahyuddin@uin-alauddin.ac.id)

**Cite this article:** Alifia Putri Febriyanti, Munifah Wahyuddin, Mirsya Awulia Reski. (2024). Studi Pustaka Efek Samping Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Geriatri Diabetes Melitus Tipe 2 Jurnal Farmasi 12(1): 27-35

#### Copyright:

This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-SA 4.0 license.

**Introduction:** The increasing prevalence of diabetes mellitus in Indonesia has led to an increase in the use of antidiabetic drugs, which has influenced the number of side effects. The Naranjo Algorithm and the WHO-UMC Scale are used to assess side effects when using drugs. **Objective:** This research is a literature study that aims to obtain data or information regarding the side effects of oral antidiabetic drugs on geriatric patients with type 2 diabetes mellitus. **Method:** The research used the PICOS method (population, intervention, comparison, outcome, study). **Results:** Based on the literature, the most common side effect of oral antidiabetic drugs, namely metformin, is discomfort in the gastrointestinal tract. Glibenclamide, glimepiride, and gliclazide are hypoglycemic. Tenelegliptin has the potential to cause side effects in the form of hypoglycemia and oedema. The side effect of canagliflozin and dapagliflozin is constipation. Pioglitazone can cause oedema, voglibose can cause diarrhoea, and side effects produced by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are gastrointestinal discomfort and ocular hyperemia/watery eyes. **Conclusion:** In-depth information and education must be given to geriatric patients about the various side effects that oral antidiabetic drugs can cause and their prevention so that they do not affect the expected effectiveness of the drug.

**KEYWORDS:** Antidiabetics, Diabetes Mellitus Type 2, Geriatrics, Side effect

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial di luar kendali glikemik. Pendidikan dan dukungan manajemen sangat penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang. Terdapat bukti signifikan yang mendukung berbagai intervensi untuk meningkatkan hasil diabetes. Diabetes melitus secara umum dapat diklasifikasikan menjadi 2 yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 merupakan diabetes melitus yang terjadi karena kerusakan

sel beta autoimun yang biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut. Diabetes melitus tipe 2 merupakan diabetes melitus yang terjadi karena hilangnya progresif sekresi insulin sel beta yang memadai disebabkan karena resistensi insulin (ADA, 2020).

Diabetes melitus tipe 2 sering terjadi pada geriatri, paling sering setelah usia 45 tahun hal ini terjadi karena pada umur tersebut mulai terjadi intoleransi glukosa dan berkurangnya kemampuan sel  $\beta$  pankreas dalam memproduksi insulin (Yosmar, 2018). Penurunan kapasitas kompensasi sel beta dengan bertambahnya usia menyebabkan resistensi insulin dan muncul sebagai hiperglikemia postprandial pada orang tua. Orang dewasa yang lebih tua berisiko lebih tinggi terkena diabetes melitus tipe 2 karena efek gabungan dari peningkatan resistensi insulin dan disfungsi pankreas (Yakaryilmaz FD et al, 2017).

Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF), prevalensi diabetes meningkat dengan bertambahnya usia sehingga diperkirakan prevalensi tertinggi adalah pada penduduk yang berusia diatas 65 tahun. Pada 2019, perkiraan jumlah penderita diabetes berusia 65-99 tahun adalah sebanyak 135,6 juta (19,3%). Jika kecenderungan ini berlanjut, jumlah penderita diabetes berusia diatas 65 tahun (65-99 tahun) adalah sebanyak 195,2 juta pada 2030 dan sebanyak 276,2 juta pada tahun 2045. Pada 2019, Indonesia menempati posisi ke tiga setelah Amerika Serikat dan China dengan penderita diabetes sebanyak 29,1 juta (14,8% - 30,2%) dan diprediksikan penderita diabetes pada tahun 2030 meningkat menjadi 32,8 juta (18,5% - 34,4%) serta tahun 2045 meningkat menjadi 35,7 juta (22,2% - 37,7%). Data ini menunjukkan peningkatan penderita diabetes yang signifikan pada penduduk lanjut usia (geriatri) dalam 25 tahun kedepan (IDF, 2019).

Terapi farmakologis tetap menjadi pilihan utama bagi sebagian besar pasien. Berdasarkan angka prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia, penggunaan obat anti diabetes mengalami peningkatan yang dapat berpengaruh pada prevalensi terjadinya efek samping. Berdasarkan sebuah penelitian terhadap penggunaan obat anti diabetes, diketahui bahwa efek samping dari obat anti diabetes merupakan masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi. Obat anti diabetes yang biasanya digunakan untuk diabetes melitus tipe 2 meliputi obat golongan biguanide (metformin), sulfonilurea (glimepiride, glibenclamide), inhibitor alfa-glukosidase (acarbose), meglitinide (repaglinid), thiazolidinedione (pioglitazone), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists (exenatide), amylinomimetic, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) (sitagliptin), dan bile acid sequestrant (cholestyramine) (Dipiro, 2016). Berdasarkan hal tersebut, maka perlu untuk diketahui efek samping obat antidiabetik oral. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan informasi efek samping obat anti diabetik yang dialami penderita selama menjalani pengobatan untuk meminimalkan resiko terjadinya efek samping dan mencegah terjadinya efek samping yang serius.

## **METODE PENELITIAN**

### **1. Jenis penelitian**

Jenis Penelitian yang dilakukan ialah studi literatur. Penelitian dengan studi literatur merupakan penelitian yang dilakukan melalui pengumpulan data atau karya tulis ilmiah yang bertujuan pada objek penelitian atau pengumpulan data yang bersifat kepustakaan yang telah dilakukan untuk memecahkan suatu masalah yang padadasarnya tertumpu pada penelaahan kritis dan mendalam terhadap bahan-bahan pustaka yang relevan. Dalam penelitian ini termasuk penelitian deskriptif dimana penelitian terhadap masalah-masalah berupafakta-fakta saat ini dari suatu populasi (Hardiansyah, 2017).

### **2. Strategi pencarian literatur**

Penelitian dilakukan berdasarkan metode kualitatif literatur review dengan memenuhi kriteria PICOS. PICOS merupakan suatu metode tabel analisis terhadap jurnal yang digunakan yang terdiri dari: P (*Problem/Population*) : masalah atau populasi yang spesifik dalam suatu jurnal yang akan dianalisis yaitu pengelolaan obat; I (*Intervention*) : Intervensi atau Perlakuan yang dilakukan terhadap populasi pada fenomena yang terjadi pada suatu jurnal yaitu metode pada manajemen pengelolaan obat; C (*Comperation*): Perbandingan intervensi yang sudah atau pernah dilakukan pada populasi atau problem terkait pada suatu jurnal. Perlu diketahui bahwa tidak semua jurnal memiliki *Comperation*. O (*Outcome*): Hasil yang didapatkan dari penelitian suatu jurnal, yaitu manajemen pengelolaan obat yang baik sesuai peraturan menteri kesehatan RI; S (*Study Design*): Jenis studi yang digunakan dalam penelitian (Klaten, 2016).

### **3. Kata kunci**

Kata kunci yang digunakan untuk mencari literatur relevan yaitu: “efek samping obat antidiabetik oral pada pasien geriatri”, “*oral anti-diabetic drugs in geriatric patients*”, “*oral anti-diabetic drugs in*

*geriatric patients in type 2 DM patients”, “side effects of oral antidiabetic drugs in type 2 DM patients”.*

**4. Database (Search Engine)**

Database yang digunakan untuk mencari literatur yaitu Research Gate, ScienceDirect, dan Google Scholar yang merupakan media yang memungkinkan untuk mendapatkan materi yang diinginkan berupa teks dalam berbagai format publikasi baik dari terbitan jurnal yang paling lama sampai terbitan jurnal yang terbaru dan berstandarinternasional.

**5. Kriteria inklusi**

- a. Rentang waktu penerbitan jurnalmaksimal 5 tahun terakhir (2016- 2020)
- b. Bahasa yang digunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
- c. Jurnal penelitian yang membahas efek samping obat antidiabetik oral, geriatri, diabetes melitus tipe 2
- d. Jurnal penelitian memiliki DOI atau ISSN, dan termasuk SINTA (sinta 1,2 , dan 3) dan terindeks (*Quartile 1,2,dan 3*) oleh scimagojr.com.

**6. Kriteria eksklusi**

- a. Jurnal tidak tersedia *full text*
- b. Artikel yang berasal dari *case report*
- c. Isi artikel sampel
- d. Penyakit diabetes melitus tipe 1
- e. Penyakit diabetes melitus pada pediatri dan dewasa
- f. Pasien diabetes melitus yang mendapatkan monoterapi insulin dan kombinasi OAD + insulin.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian yang dilakukan oleh Keezhipadathil, 2019 ditemukan bahwa populasi dari penelitian ini adalah 176 pasien. Sekitar 81,3% pasien menggunakan biguanides, diikuti oleh teneligliptine (36,5%) dan glimepiride (34,8%). Di antara 176 pasien, 50 (28,4%) pasien mengalami efek samping dan dari 8 pasien tersebut memiliki lebih dari 1 efek samping. Efek samping yang paling sering diidentifikasi adalah dengan Biguanides diikuti oleh Sulfonylureas, TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor Alpha-glukosidase, dan SGLT2 (Keezhipadathil, 2019). Untuk memperkuat dan lebih menekankan keabsahan penelitian maka dilakukan penilaian kausalitas dengan menggunakan skala Naranjo dan skala WHO-UMC. Penilaian menunjukkan bahwa dari 58 efek samping, (52) probable (dapat terjadi) dan (6) possible (belum pasti terjadi) sesuai skala WHO dan skala Naranjo menunjukkan bahwa sebagian besar ADR (53) probable (dapat terjadi) dan (5) possible (belum pasti terjadi). Temuan ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Javedh Shareef dkk yang menyatakan bahwa sebagian besar.

ADR termasuk dalam kategori probable. Pada evaluasi tingkat keparahan efek samping dengan skala penilaian keparahan Hartwig dan Siegel, terbukti bahwa sebagian besar efek samping yang dilaporkan dalam penelitian ini bersifat moderat (sedang) (30) diikuti oleh 28 (mild) ringan. Tidak ada hasil yang mematikan yang diamati atau dihasilkan selama masa penelitian. Penilaian pencegahan efek samping menggunakan modifikasi skala Schumock dan Thornton mengungkapkan bahwa 58 efek samping (probably preventable) xmungkin dapat dicegah (Keezhipadathil, 2019).Saat menganalisis keamanan obat, dalam penelitian lebih banyak jumlah efek samping (28) dilaporkan dengan obat golongan biguanides, obat yang paling sering diresepkan (375) adalah metformin. Oleh karena itu, angka kejadian efek samping dengan obat relatif lebih sedikit yaitu hanya 7,5%. Pada penggunaan metformin, pasien mengalami beberapa efek samping salah satunya adalah iritasi lambung, pusing, nafsu makan menurun, kelelahan, intoleransi metformin, muntah, dan dispepesia. Sedangkan dalam kasus Thiazolidinedions 6 efek samping dilaporkan dari 73 resep dan angka kejadian efek samping dengan Thiazolidinedions (Pioglitazone) adalah 8,2%. Adapaun efek samping yang dialami oleh pasien dalam penggunaan Thiazolidinedions (Pioglitazone) yaitu penambahan berat badan dan edema. Dalam kasus penghambat Alfa- glukosidase (Voglibose), 4 efek samping dilaporkan dari 31 resep yaitu kembung, dispepsia, iritasi lambung, dan diare dan tingkat kejadian efek samping dengan penghambat Alfa- glukosidase adalah 12,9%. Dalam kasus Sulfonylurea, 13 efek samping dilaporkan dari 234 resep yaitu pada obat penggunaan Glimepirid timbulnya hipoglikemia, peningkatan berat badan, pening, dan iritasi lambung. Pada obat penggunaan Glibenklamid efek samping yang dialami pasien yaitu hipoglikemia, penambahan berat badan. Dan pada penggunaan obat Gliclazid efek samping yang dialami pasien yaitu muntah, penambahan berat badan, dan iritasi lambung. Tingkat

kejadian efek samping dengan Sulfonilurea adalah 5,6%. Dalam kasus penghambat DPP IV (Tenegliptine), 4 efek samping dilaporkan dari 219 resep yaitu hipoglikemia, peningkatan berat badan, edema dan tingkat kejadian efek samping dengan penghambat DPP IV adalah 1,8%.

Dalam kasus SGLT2, 2 efek samping dilaporkan dari 49 resep yaitu pada penggunaan obat Canagliflozin dan Dapagliflozin, efek samping yang dialami pasien yaitu sembelit dan tingkat kejadian ADR dengan SGLT2 adalah 4,1%. Oleh karena itu, metformin dianggap sebagai obat yang paling aman jika dibandingkan dengan golongan obat yang lebih baru dan lebih sering diresepkan (Keezhipadathil, 2019). Sementara hasil dari penelitian Yosmar, 2018 ditemukan bahwa jumlah pasien dewasa diabetes melitus 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 kontrol di Poliklinik Penyakit Dalam tersebut telah menggunakan insulin, riwayat diabetes tidak terkontrol dan mempunyai riwayat rawat inap berulang (Yosmar, 2018). Data yang sudah didapatkan kemudian dinilai keausitasnya dengan menggunakan algoritma Naranjo Probabilitas Scale. Setelah dianalisa ditemukan 8,1 % diduga kejadian efek samping pada pasien DM Tipe II. Kejadian efek samping yang telah berhasil diidentifikasi yaitu berupa efek samping obat hipoglikemik oral dan telah dinilai keausitasnya. Satu pasien mendapatkan terapi obat glimepirid- metformin-acarbose mengeluhkan mengalami flatulensi. Berdasarkan penilaian total skor Algoritma Naranjo sebesar 5 termasuk kategori probable (kemungkinan besar terjadi ADR) (Yosmar, 2018). Satu pasien mendapatkan terapi metformin-glimepirid mengeluhkan mengalami mual. Metformin diketahui mengakibatkan efek samping pada gastrointestinal berupa diare, mual, muntah, kembung, kurangnya kemampuan mencerna makanan dan rasa tidak nyaman di perut. Berdasarkan literatur penggunaan glimepirid dapat memicu terjadinya reaksi efek berupa rasa mual dan muntah. Namun pasien sebelumnya mengalami kondisi demam, sehingga alternatif lain yang dapat menyebabkan mual adalah kondisi demam yang dialami pasien. Berdasarkan algoritma naranjo, skor total nya adalah 2 yaitu possible (kemungkinan terjadi efek samping) (Yosmar, 2018). Satu pasien mendapatkan terapi obat metformin mengeluhkan mengalami mual.

Berdasarkan hasil total skor Algoritma Naranjo sebesar 2 yaitu possible (kemungkinan terjadi efek samping) (Yosmar, 2018). Penelitian ini berhasil mengidentifikasi sebanyak 8,1 % pasien mengalami ADRs. Obat hipoglikemik oral yang diduga menjadi penyebab timbulnya efek samping tersebut adalah metformin menimbulkan efek mual dan acarbose menyebabkan efek flatulensi. Berdasarkan penilaian keausitas dengan menggunakan skala Naranjo terhadap pasien yang mengalami efek samping tersebut, didapatkan 5,4 % termasuk dalam kategori probable dan 2,7% termasuk dalam kategori possible ADRs (Yosmar, 2018).

Hasil dari penelitian Joddy, 2017 ditemukan bahwa sampel yang digunakan yaitu sebanyak 69 pasien. Jumlah obat anti diabetes melitus yang paling banyak digunakan adalah metformin yaitu sejumlah 27 pasien dengan persentase 39,13%. Berdasarkan data yang didapatkan, ditemukan bahwa pada penggunaan Metformin, kejadian efek samping yang dominan adalah timbulnya rasa mual yaitu 5 orang (18,52%), muntah 1 orang (3,7%), hipoglikemia 3 orang (11,11%), pusing 3 orang (11,11%), tremor 1 orang (3,7%). Pada penggunaan Glibenklamid, kejadian efek samping yang dominan adalah hipoglikemia berdasarkan gejala yang dikeluhkan pasien berupa rasa lemas, pucat, muncul keringat, dan berdebar yaitu 3 orang (15,79%), mual 1 orang (5,26%), pusing 1 orang (5,26%), tremor 1 orang (5,26%), muntah 1 orang (5,26%), konstipasi 1 orang (5,26%). Pada penggunaan Glimepiride, timbul efek samping mual dengan persentase 13,33% sebanyak 2 orang (Joddy, 2017).

Hasil pengukuran algoritma naranjo pada pengobatan diketahui bahwa efek samping yang paling banyak kejadiannya pada penggunaan metformin adalah timbulnya rasa mual yang pasti terjadi (*Definite*) pada 2 orang pasien yang menggunakan terapi metformin. Efek samping yang paling banyak kejadiannya pada penggunaan glibenklamid adalah munculnya hipoglikemia dengan skala tertinggi *Definite* (pasti terjadi) sebanyak 1 orang pasien sedangkan penggunaan glimepirid berpotensi menimbulkan efek samping berupa munculnya rasa mual dengan skala tertinggi *Definite* (pasti terjadi) sebanyak 1 orang pasien (Joddy, 2017).

Pada penggunaan Metformin, timbul efek samping obat berupa menimbulkan rasa mual pada empat orang pasien. Total skor Algoritma Naranjo sebesar 3 (tiga) pada salah satu pasien yang menunjukkan bahwa rasa mual kemungkinan merupakan efek samping Metformin yang bersifat *possible* (kemungkinan terjadi). Pada dua pasien lain yang mengalami efek samping mual memiliki total skor 7 dan 8 yang dapat diimplementasikan *probable* yang berarti kemungkinan besar efek samping dari obat yang dicurigai yaitu Metformin. Pada dua pasien lainnya didapati total skor 9 yang dapat diimplementasikan *definite* (pasti terjadi) yang berarti rasa mual yang dialami pasien ini adalah efek samping Metformin. Efek samping lain

dari penggunaan Metformin yaitu muntah, didapati pada satu pasien dengan total skor 7 yang dapat diimplementasikan *probable* (kemungkinan besar terjadi). Penggunaan Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT<sub>3</sub>) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah. Selain itu, berdasarkan wawancara dengan pasien, pemberian konseling terkait pencegahan munculnya efek samping tidak dilakukan oleh tenaga kesehatan di puskesmas (Joddy, 2017).

Selain Metformin penggunaan obat antidiabetes yang juga menimbulkan efek samping adalah Glibenklamid. Penggunaan obat ini menimbulkan efek hipoglikemia pada tiga orang pasien dengan total skor berbeda yaitu dua pasien memiliki skor 5 dan 7 dapat diimplementasikan *probable* (kemungkinan besar terjadi), sedangkan padaseorang pasien lainnya didapati total skor 9 dapat diimplementasikan *definity* (pasti terjadi). Glibenklamid atau Glyburide merupakan obat anti diabetes golongan Sulfonilurea yang memiliki efek samping poten yaitu hipoglikemia. Hipoglikemia pada penggunaan obat golongan Sulfonilurea (Glibenklamid dan Glimepirid) terjadi karena sesuai dengan mekanisme aksinya yaitu stimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan produksi Insulin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Joddy, 2017).

Efek samping lain yang muncul pada penggunaan Glibenklamid yaitu konstipasi. Ada dua pasien dengan total skor yang berbeda yaitu 1 dan 5. Pasien yang menggunakan Glibenklamid dapat mengalami konstipasi walau jarang ada laporan mengenai efek samping tersebut. Efek samping tremor juga ditemukan pada seorang pasien pengguna Glibenklamid dengan total skor 8, sedangkan untuk pasien yang mengalami mual terjadi pada seorang pasien dengan total skor 1. Efek samping pusing muncul pada penggunaan Glibenklamid dengan skor 7. Timbulnya mual, tremor, dan pusing merupakan gejala awal dari hipoglikemia akibat penggunaan obat Sulfonilurea (Joddy, 2017).

Pada penggunaan Glimepirid, ditemukan 2 pasien yang mengalami efek samping berupa mual dengan total skor masing-masing- 8 dan 9. Jumlah skor 8 berarti kemungkinan rasa mual kemungkinan besar adalah efek samping dari penggunaan Glimepirid dan total skor 9 yang berarti rasa mual yang dialami oleh pasien ini adalah efek samping dari penggunaan Glimepirid. Berdasarkan literatur, penggunaan Glimepirid dapat memicu terjadinya reaksi efek samping berupa rasa mual (nausea) dan muntah (vomiting). Timbulnya mual, tremor, dan pusing, merupakan gejala awal dari hipoglikemia akibat penggunaan obat golongan Sulfonilurea (Joddy, 2017).

Hasil dari penelitian Shrestha et al, 2017 dimana penelitian ini terdiri dari 183 pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Ada 116 (63,4%) laki-laki dan 67 (36,6%) perempuan. Usia rata-rata pasien adalah 58-73 tahun (SD = 12.95). Metformin sendiri digunakan oleh 91 (49,7%) kasus, sedangkan 24 (13,2%) mengkonsumsi obat hipoglikemik oral lainnya (sulfonilurea/Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor/ $\alpha$ -glukosidase inhibitor/thiazolidinedione), dan 46 (25,1%) mengkonsumsi kombinasi metformin dan obat hipoglikemik oral lainnya. Di antara semua pasien, hanya 77 (42,1%) pasien yang menggunakan obat antidiabetes sedangkan yang lain menggunakan kombinasi obat anti-diabetes dan non-diabetes lainnya. Obat non-diabetes ini termasuk agen anti-hipertensi, statin, vitamin, sefalosporin, dll (Shrestha et al, 2017).

Studi tersebut mengungkapkan bahwa, di antara 183 pasien, 56 (30,6%) pasien melaporkan efek samping. Di antara 56 pasien, 31 (55,6%) mengatakan mereka mengalami hipoglikemia, 8 (14,3%) mengalami kesemutan pada tangan dan kaki, 6 (10,7%) pasien masing-masing melaporkan pusing dan gejala gastrointestinal, dan 5 (8,9%) mengalami efek samping lainnya, seperti nyeri badan, kelelahan, nyeri sendi, dan iritasi mata. Dari semua pasien yang mengalami efek samping, hanya 21 (37,5%) yang melaporkannya kepada dokter yang merawat (Shrestha et al, 2017). Hampir setengah (49,7%) dari individu mengalami hipoglikemia dalam penelitian ini. Di antara individu-individu inibanyak dari mereka yang menggunakan metformin dengan agen hipoglikemik lainnya. Ini mungkin menjadi alasan untuk kejadian hipoglikemia yang lebih tinggi karena dalam terapi kombinasi, gejala hipoglikemia ditemukan terkait dengan sulfonilurea tanpa atau pengaruh dari metformin (Shrestha et al, 2017).

Gejala dan tanda hipoglikemia tidaklah spesifik antar individu. Gejala hipoglikemia dikategorikan menjadi neuroglikopenia, yaitu gejala yang berhubungan langsung terhadap otak apabila terjadi kekurangan glukosa darah. Otak sangat bergantung terhadap suplai yang berkelanjutan dari glukosa darah sebagai bahan bakar metabolisme dan support kognitif. Jika level glukosa darah menurun maka disfungsi kognitif tidak bisa terelakkan. Adapun tandanya yaitu Gemetar, palpitasi, berkeringat, gelisah, lapar, mual, kesemutan paresthesia, palpitasi, Tremulousness dan gejalanya yaitu Pucat, takikardia, widened pulse pressure. Gejala hipoglikemia kedua, adalah autonom, yaitu gejala yang terjadi sebagai akibat dari aktivasi sistem simpato-adrenal sehingga terjadi perubahan persepsi fisiologi. Adapun tandanya yaitu Kesulitan konsentrasi, bingung, Lemah, lesu, dizziness, Pandangan kabur, pusing, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia dan gejalanya yaitu Cortical- blindness, hipotermia, kejang, koma (Yale, 2018).

Studi tersebut mengungkapkan bahwa di antara 183 pasien, 56 (30,6%) pasien mengalami berbagai efek samping. Efek samping utama ditemukan adalah hipoglikemia ( $n = 31$ ), dan lainnya adalah sensasi kesemutan, pusing, gangguan saluran cerna seperti ketidaknyamanan perut, diare, dan efek lain seperti kelelahan, nyeri sendi dan iritasi mata (Shrestha et al, 2017).

Metformin menunjukkan efek samping yang terkait dengan biasanya ringan, seperti gangguan gastro-intestinal (GI) termasuk rasa logam, diare, mual, muntah, anoreksia, dan berbagai gejala GI lainnya seperti kembung. Efek samping lain yang dilaporkan terkait SU adalah efek dermatologis seperti ruam, purpura dan pruritus, efek GI seperti mual, muntah, ikterus kolestatik, dan hiperinsulinemia. Studi juga menunjukkan bahwa beberapa pasien yang melakukan reaksi hipersensitif seperti alergi terhadap obat sulfonamid dapat menunjukkan reaktivitas silang dengan sulfonilurea (Shrestha et al, 2017).

Meglitinida mungkin memiliki insiden hipoglikemia dan berat badan yang lebih rendah. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa diare terjadi lebih jarang dan hipoglikemia terjadi lebih sering tetapi jarang parah dengan obat tersebut. TZD telah menyebabkan peningkatan berat badan dan redistribusi jaringan adiposa dari lokasivisceral ke daerah subkutan, sehingga hal ini dapat menyebabkan perburukan edema perifer yang ada dan juga dapat memicu atau memperburuk gagal jantung kongestif (Shrestha et al, 2017). Agen hipoglikemik oral dapat menyebabkan berbagai efek samping dalam penelitian ini. Efek samping yang paling umum terlihat pada pasien diabetes adalah hipoglikemia dan sebagian besar disebabkan oleh tidak makan (Shrestha et al, 2017).

Hasil dari penelitian Bhattacharjee, 2016 ditemukan bahwa sebanyak 264 antidiabetik oral baru diresepkan pada 230 pasien yang ditindaklanjuti untuk penelitian. Efek samping dikodekan menurut *Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART) dan *Medical Dictionary for Regulatory Activities* di mana efek samping yang serupa atau berkaitan dengan sistem organ yang sama dikategorikan berdasarkan *System Organ Class* (SOC). Klasifikasi semua efek samping ke dalam *System Organ Class* (SOC) berbeda yang terlibat dilakukan sesuai dengan klasifikasi ART-WHO. Efek samping dikategorikan menjadi gangguan sistem gastro-intestinal, gangguan muskuloskeletal, gangguan metabolisme, gangguan SSP, gangguan genito-kemih dan beberapa efek samping dikategorikan sebagai "lain-lain" yang tidak dapat diklasifikasikan di bawah *System Organ Class* (SOC) manapun. Gangguan sistem gastrointestinal meliputi jumlah maksimum (43,2%) dari ADR diikuti oleh gangguan metabolisme (16%), gangguan SSP (13,6%), gangguan muskuloskeletal (11,4%) dan gangguan genito-kemih (6,8%). 9% dari efek samping yang tidak dapat diklasifikasikan di bawah *System Organ Class* (SOC) mana pun adalah 1 ADR masing-masing dari CHF (*congestive heart failure*), URTI (*upper respiratory tract infections*) dan 2 ADR kelelahan. Terlihat bahwa jumlah maksimum efek samping akibat obat anti-diabetes oral yang lebih baru (43,2%) disebabkan oleh sistem gastro-intestinal, diikuti oleh gangguan metabolisme (16%), gangguan SSP (13,6%), gangguan muskuloskeletal (11,4%). Gangguan genito-kemih terdiri dari 6,8% dari jumlah total efek samping, sedangkan 9% dari efek samping tidak dapat diklasifikasikan di bawah *System Organ Class* (SOC) mana pun (Bhattacharjee, 2016).

Penilaian kausalitas efek samping dilakukan dengan menggunakan skala WHO-UMC yang mengkategorikan efek samping sebagai "*certain* (sangat pasti terjadi)", "*probable* (kemungkinan besar terjadi)", "*possible* (kemungkinan terjadi)", dan "*unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi)". Hasil menunjukkan bahwa dari 35 efek samping yang dilaporkan dengan inhibitor DPP-IV, 11 efek samping diklasifikasikan sebagai *probable* (kemungkinan besar terjadi) dan 24 efek samping (kemungkinan terjadi), sedangkan tidak ada yang dapat dikategorikan sebagai *certain* (sangat pasti terjadi) atau *unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi). Demikian pula, 2 efek samping dilaporkan dengan PPAR- $\gamma$  agonist dan keduanya dikategorikan sebagai *possible* (kemungkinan terjadi). Berkenaan dengan SGLT-2 inhibitor, terlihat bahwa semua 7 efek samping dikategorikan sebagai *possible* (kemungkinan terjadi) dan tidak ada yang *certain* (sangat pasti terjadi), *probable* (kemungkinan besar terjadi), atau *unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi). Secara keseluruhan, dari 44 efek samping, 11 efek samping dikategorikan sebagai *probable* (kemungkinan besar terjadi) dan 33 efek samping yang kemungkinan terjadi (Bhattacharjee, 2016).

Sementara penilaian kausalitas efek samping juga dilakukan menurut skala Naranjo yang mengkategorikan efek samping sebagai "*certain* (sangat pasti terjadi)", "*probable* (kemungkinan besar terjadi)", "*possible* (kemungkinan terjadi)", dan "*unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi)". Berdasarkan penilaian kausalitas dari ADR dengan berbagai kelas obat anti-diabetes oral yang lebih baru menurut skala Naranjo, terlihat bahwa dari 35 efek samping yang dilaporkan dengan inhibitor DPP-IV, 11 efek samping diklasifikasikan sebagai *probable* (kemungkinan besar terjadi) dan 24 efek samping yang kemungkinan terjadi, sedangkan tidak ada yang dapat dikategorikan sebagai *certain* (sangat pasti terjadi) atau *unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi). Demikian pula, 2 efek samping dilaporkan dengan PPAR- $\gamma$  agonist dan

keduanya dikategorikan sebagai *possible* (kemungkinan terjadi). Berkenaan dengan SGLT-2 inhibitor, terlihat bahwa semua 7 efek samping dikategorikan sebagai *possible* (kemungkinan terjadi) dan tidak ada yang *certain* (sangat pasti terjadi), *probable* (kemungkinan besar terjadi), atau *unlikely* (kemungkinan besar tidak terjadi). Secara keseluruhan, dari 44 efek samping, 11 efek samping dikategorikan sebagai *probable* (kemungkinan besar terjadi) dan 33 efek samping yang kemungkinan terjadi (Bhattacharjee, 2016).

Secara keseluruhan dalam penelitian ini, efek samping sistem GI ringan dan mereda dengan pengobatan simptomatik atau dengan waktu pengobatan lanjutan. Hal ini selanjutnya ditegaskan oleh Wainstein et al yang menunjukkan bahwa terdapat efek samping yang lebih banyak secara numerik dengan sitagliptin dan metformin FDC (*Fixed dose combination*), terutama dari insiden efek samping gastrointestinal yang secara signifikan lebih tinggi termasuk, diare, mual, muntah, dan nyeri / ketidaknyamanan perut saat dibandingkan dengan OHA konvensional (25.6% dengan sita / met FDC (*Fixed dose combination*) dan 14.3% dengan pioglitazone). Oleh karena itu, hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sitagliptin bila digunakan sendiri tidak terkait dengan peningkatan risiko diare, mual atau muntah dibandingkan dengan plasebo dan kombinasi terapi sitagliptin dan metformin sedikit meningkatkan efek samping gastrointestinal dibandingkan dengan OHA konvensional. Dengan demikian, pengobatan monoterapi sitagliptin tampaknya memiliki tolerabilitas gastrointestinal yang secara umum lebih baik dibandingkan dengan pengobatan dengan monoterapi metformin atau pengobatan kombinasi dengan metformin dan OHA konvensional lainnya. Hasil dari penelitian ini dalam hal ini sesuai dengan penelitian tersebut. Dari 54 pasien yang menggunakan vildagliptin, efek samping dilaporkan pada 6 pasien (11%). Dari semua efek samping dengan vildagliptin, gangguan sistem gastrointestinal merupakan jumlah maksimum (50%), di mana 1 efek samping disebabkan oleh monoterapi vildagliptin dan 2 efek samping dilaporkan dengan pasien yang menggunakan terapi kombinasi vildagliptin dan metformin. Dalam sebuah penelitian di Korea untuk menilai keamanan vildagliptin versus sulfonilureas, terlihat bahwa kombinasi metformin vildagliptin dikaitkan dengan sejumlah besar efek samping terkait GI seperti rasa logam, nafsu makan berkurang, atau dispepsia. efek samping ini dikaitkan dengan metformin daripada vildagliptin, karena metformin telah diketahui terkait dengan peningkatan kejadian efek samping gastrointestinal dibandingkan dengan agen antidiabetes lain dan efek samping GI pada pasien menghilang setelah monoterapi vildagliptin.

Secara keseluruhan, obat antidiabetik oral yang lebih baru seperti gliptins dan SGLT-2 inhibitor tampaknya memiliki profil keamanan yang baik, tetapi juga berpotensi menyebabkan efek samping. Gangguan gastro-intestinal, muskuloskeletal, metabolik adalah efek samping yang paling umum. Karena obat-obat baru semakin banyak diresepkan dalam skenario India, maka kebutuhan untuk pemantauan efek samping semakin meningkat daripada sebelumnya. Oleh karena itu, farmakovigilans aktif harus dilakukan untuk identifikasi dan manajemen risiko. Penting juga untuk memotivasi penyedia layanan kesehatan agar memahami peran dan tanggung jawab mereka dalam deteksi, pengelolaan, dokumentasi, dan pelaporan efek samping untuk mengoptimalkan keselamatan pasien (Bhattacharjee, 2016)

Berdasarkan hasil analisis, obat antidiabetik oral yang paling banyak digunakan pada pasien geriatri dan efek samping yaitu umum terjadi yaitu metformin adalah timbulnya rasa mual, iritasi lambung, pening/pusing, nafsu makan menurun, kelelahan, intoleransi metformin, muntah, dispepsia, tremor, anoreksia, timbul rasa logam, diare, kembung. Pada glibenklamid adalah munculnya hipoglikemia, penambahan berat badan, konstipasi, pusing, mual, muntah, tremor, ruam, hiperinsulinemia. Glimepirid berpotensi menimbulkan efek samping berupa munculnya rasa mual, hipoglikemia, pening, iritasi lambung, ruam, hiperinsulinemia. Gliclazide berpotensi menimbulkan efek samping berupa muntah, iritasi lambung, ruam, hiperinsulinemia. Pada Teneligliptine berpotensi menimbulkan efek samping berupa hipoglikemia, edema. Efek samping yang timbul dari canagliflozin dan dapagliflozin yaitu sembelit. Pada penggunaan Pioglitazone efek samping yang timbul adalah Penambahan berat badan, edema. Pada Voglibose efek samping yang timbul adalah kembung, dispepsia, iritasi lambung, diare. Pada Sitagliptine efek samping yang timbul adalah dispepsia dan nyeri perut. Pada Vidagliptine efek samping yang muncul adalah dispepsia dan rasa logam. Pada penggunaan Saxagliptine dan linagliptine efek samping yang muncul adalah sakit kepala. Berdasarkan hasil analisis obat-obat di atas merupakan obat yang paling banyak digunakan pada pasien geriatri.

## **KESIMPULAN**

Berbagai efek samping yang ditimbulkan oleh obat antidiabetic oral, mengharuskan seorang farmasis untuk melakukan edukasi dan informasi kepada pasien geriatric dengan diabetes mellitus. Mulai dari informasi kemungkinan efek samping yang potensial timbul hingga cara pencegahannya. Dengan adanya KIE pada pasien, diharapkan efektivitas dari terapi antidabetik oral dapat dicapai.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Almasdy, Dedy. *Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Suatu Rumah Sakit Pemerintah Kota Padang - Sumatera Barat*. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas. 2016
- American Diabetes Association. *Standars of Medical Care in Diabetes*. USA: The Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2020.
- Andayani TM, Ibrahim MI, Asdie AH. *Pengaruh Kombinasi Terapi Sulfoniluria, Metformin, dan Acarbose pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2*. Majalah Farmasi Indonesia. 2009.
- Bhattacharjee, Ankita. *Adverse Drug Reaction Monitoring of Newer Oral Anti-Diabetic Drugs – A Pharmacovigilance Perspective*. India: Sharma Post Graduate Institute of Medical Sciences. 2016.
- Dipiro, T. Joseph. *Pharmacotherapy Handbook Tenth Edition*. New York: MC Graw Hill Education. 2016.
- Gooßen K, Gräber S. *Longer Term Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review And Meta-Analysis*. Diabetes Obes Metab. 2012.
- 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.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition*. International Diabetes Federation. 2019.
- Javedh S, Jennifer F, Laxminarayana S, Shifaz AK. *A Study on Adverse Drug Reactions In Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus in A Multi- Specialty Teaching Hospital*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2016.
- Joddy, Raden. *Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Mellitus Berdasarkan Algoritma Naranjo*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2017.
- Kajiwara A, Saruwatari J, Sakata M, Morita K, Kita A, Oniki K, et al. *Risk Factors for Adverse Symptoms During Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Therapy: A Questionnaire-Based Study Carried Out by The Japan Pharmaceutical Association Drug Event Monitoring Project in Kumamoto Prefecture*. Drug Saf. 2013.
- Keezhipadathil, jiji. *Evaluation of Suspected Adverse Drug Reactions of Oral Anti-Diabetic Drugs in A Tertiary Care Hospital For Type II Diabetes Mellitus*. India: JDT Islam College of Pharmacy. 2019.
- PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. PB PERKENI. 2015.
- Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams- Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. *The Effect of Initial Therapy with The Fixed-Dose Combination of Sitagliptin and Metformin Compared with Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Obes Metab. 2011.
- Shrestha, Jyoti Tara et al. *Adverse Effects of Oral Hypoglycemic Agents and Adherence to Them Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Nepal*. India: Lumbini Medical College. 2017.
- Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. *A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur)*. India: J Young Pharm. 2010.
- Sutawardana, JH. *Studi Fenomenologi Pengalaman Penyandang Diabetes Mellitus yang Pernah Mengalami Episode Hipoglikemia*. Nurseline Journal Vol 1 (1):159-175. 2016.
- Tarapués M, Cereza G, Figueras A. *Association of Musculoskeletal Complaints and Gliptin Use: Review of Spontaneous Reports*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013.
- Tirthankar D, Abhik C, Abhishek G. *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. 2016.
- Wainstein J, Katz L, Engel SS. *Initial Therapy With The Fixed-Dose Combination of Sitagliptin and Metformin Results in Greater Improvement in Glycaemia Control Compared with Pioglitazone Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes*. Diabetes Obes Metab. 2012.
- Yakaryilmaz, Funda Datli. *World Journal of Diabetes: Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in The Elderly*. USA: Baishideng Publishing Group Inc. 2017.
- Yale, JF., Paty, B., Senior, PA. *Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee*. Can J Diabetes. 2018.
- Yosmar, Rahmi. *Study Prospektif Adverse Drug Reactions (ADRS) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit, Padang*. Padang: Universitas Andalas Press. 2018.