

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep dan Teori Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang disebabkan oleh kelainan hormon yang menyebabkan sel-sel di dalam darah. Diabetes melitus muncul ketika tidak ada insulin dalam darah atau ketika sel-sel tubuh tidak dapat menanggapi insulin dalam darah atau ketika sel-sel tubuh tidak dapat menanggapi insulin dalam darah secara normal. Tanda-tanda penyakit diabetes melitus biasanya termasuk peningkatan kadar glukosa darah atau kandungan gula dalam darah yang lebih tinggi daripada normal dan cenderung lebih tinggi dari normal (lebih dari 200 miligram per hari) (Kemenkes RI, 2020). Diabetes melitus juga disebabkan oleh sel β pankreas dan resistensi insulin yang disebabkan oleh penurunan kemampuan insulin untuk mendorong penggunaan glukosa atau penurunan respons sel target seperti hati, otot, dan jaringan terhadap kadar insulin fisiologis. Diabetes melitus adalah salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang paling umum di seluruh dunia dan merupakan faktor utama yang menyebabkan kualitas hidup yang lebih buruk (Tamornpark et al., 2022).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis kompleks yang memerlukan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifactorial di luar pengendalian glikemik (Yasin

et al., 2021). Diabetes melitus terjadi ketika tubuh pengidapnya tidak lagi mampu mengambil gula atau glukosa ke dalam sel dan menggunakannya sebagai energi. Akibatnya, gula tambahan terkumpul dalam aliran darah. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dan jaringan tubuh. Ini termasuk retinopati (gangguan penglihatan), nefropati (gangguan fungsi ginjal), neuropati (gangguan syaraf), ulkus pada kaki dan amputasi, penyakit jantung, stroke, dan bahkan kematian (Vorvick, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2020, klasifikasi penyakit diabetes melitus antara lain :

1. Diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1)

DM tipe 1 adalah penyakit autoimun atau idiopatik yang dapat menyerang orang dari semua usia, tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak. Setiap hari, penderita diabetes melitus tipe 1 memerlukan suntikan insulin untuk memantau glukosa darah (IDF, 2019).

2. Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2)

DM tipe 2 juga dikenal sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) adalah jenis yang paling umum diantara diabetes diabetes melitus yang lain. Sekitar 90% pasien diabetes melitus di seluruh dunia menderita diabetes melitus tipe 2. Resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif adalah tanda kondisi

ini. Jenis diabetes melitus ini lebih sering terjadi pada orang dewasa di atas 40 tahun, tetapi dapat pula terjadi pada anak-anak dan orang dewasa muda (IDF, 2019).

3. Diabetes melitus gestational

Diabetes melitus gestational muncul saat intoleransi glukosa pertama kali muncul selama kehamilan, biasanya terjadi pada trimester kedua dan ketiga. Diabetes melitus gestational berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Diabetes yang ditemukan pada trimester kedua dan ketiga kehamilan tidak memiliki diabetes sebelumnya (ADA, 2020).

4. Diabetes melitus tipe lain

Peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh faktor genetik fungsi sel beta, kelainan fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit endokrin lainnya, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun, dan sindrom genetik lain yang terkait dengan diabetes melitus dapat menyebabkan diabetes melitus tipe ini (Alfi et al., 2019).

Contoh diabetes melitus tipe lain menurut (ADA, 2020), yaitu :

- a. Diabetes neonatal (sindrom diabetes monogenik).
- b. Penyakit pada pankreas.
- c. Penggunaan glukokortikoid pada HIV/AIDS atau setelah transpalasi organ (diabetes yang diinduksi bahan kimia).

2.1.3 Gejala Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar glukosa darah tinggi bukan satu-satunya cara untuk mengetahui gejala diabetes melitus tipe 2, tetapi juga gejala yang ditunjukkan dalam kehidupan sehari-hari seperti buang air kecil kesulitan merasa kenyang, mudah lelah, lemas, mulut kering, dan kecenderungan untuk terkena infeksi atau luka (Widiasari et al., 2021). Selain itu, kesemutan dan kebas sering terjadi pada penderita diabetes melitus (Dinarqi, A. A., & Purwanti, 2021). Jika gejala yang mengganggu kehidupan sehari-hari ini tidak dapat diobati, dapat menurunkan kualitas hidup seseorang dan menyebabkan komplikasi yang berbahaya.

2.1.4 Etiologi dan Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

1. Etiologi

Diabetes melitus terjadi karena ada kelainan sekresi insulin yang progresif dan resistensi insulin. Pasien diabetes melitus tipe 2 (NIDDM) memiliki pola penyakit yang kuat. Penyakit ini dikenal sebagai diabetes melitus tipe 2 dengan kelainan dalam sekresi insulin dan kerja insulin. Pada awalnya sel-sel sasaran menentang kerja insulin dengan mengikat dirinya pada reseptor permukaan tertentu. Kemudian terjadi reaksi intraseluler yang meningkatkan transportasi glukosa melalui membrane sel. Penderita diabetes melitus jenis ini memiliki kelainan dalam peningkatan insulin dengan reseptor, disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor yang responsif insulin pada membran sel. Akibatnya,

kompleks reseptor insulin dan sistem transport glukosa bergabung secara tidak normal. Meningkatkan sekresi insulin dapat mempertahankan kadar glukosa normal untuk waktu yang cukup lama, tetapi pada akhirnya sekresi insulin akan menurun dan jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia (Manurung, 2018).

2. Faktor risiko

a. Usia

Dengan bertambahnya usia, risiko diabetes melitus tipe 2 meningkat dan manusia mengalami perubahan fisiologis yang signifikan setelah usia 40 tahun. Karena kecenderungan kurang bergerak, kehilangan massa otot dan bertambahnya berat badan pada usia 65 tahun ke atas, resistensi insulin mulai muncul pada usia 45 tahun. Selain itu, penuaan menyebabkan sel β pankreas berkurang dalam kapasitasnya untuk menghasilkan insulin (Lestari et al., 2021).

b. Obesitas

Penumpukan lemak dalam tubuh yang terdiri dari kalori yang masuk ke tubuh lebih banyak daripada aktivitas fisik dilakukan untuk membakarnya, meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 (Utomo et al., 2020).

c. Genetik

Peran genetik dari riwayat keluarga dapat meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2. Orang yang memiliki anggota keluarga yang menderita diabetes melitus lebih berisiko mengalami diabetes melitus.

d. Jenis Kelamin

Penderita diabetes melitus yang berjenis kelamin perempuan lebih berisiko, karena perempuan secara fisik memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk memiliki indeks massa tubuh (IMT). Selain itu, sindrom sebelum menstruasi dan setelah menopause dapat mengganggu distribusi lemak tubuh, membuatnya lebih mudah terakumulasi dan meningkatkan risiko perempuan menderita penyakit (Widiasari et al., 2021).

e. Kurang aktivitas fisik

Risiko terkena diabetes melitus tipe 2 meningkat jika tidak melakukan aktivitas fisik yang dapat membakar kalori. Oleh karena itu, cara terbaik untuk mencegah dan mengendalikan kondisi ini adalah dengan berolahraga setidaknya 30 menit setiap hari (Utomo et al., 2020)

f. Stress

Gula darah penderita diabetes melitus tipe 2 akan meningkat saat mereka mengalami stress mental. Hormon stress merupakan

adrenalin dan kortisol yang meningkatkan gula darah untuk meningkatkan energi tubuh (Utomo et al., 2020).

g. Pengetahuan yang rendah

Ketidaktahuan tentang diabetes melitus, seperti pola makan dan penggunaan obat yang salah, akan memengaruhi penatalaksanaan diabetes melitus. Hal ini dapat menyebabkan kegemukan dan peningkatan glukosa darah.

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Tes diagnostik untuk diabetes yang direkomendasikan saat ini yaitu, pengukuran plasma puasa, glukosa plasma 2 jam setelah TTGO 75 g, HbA1c, dan glukosa darah acak dengan adanya tanda dan gejala klasik diabetes. Orang dengan nilai glukosa plasma lebih dari 7,0 mmol/L (126 mg/dL), glukosa plasma pasca-beban 2 jam lebih dari 11,1 mmol/L (200 mg/dL), HbA1c lebih dari 6,5% (48 mmol/mol), atau glukosa acak lebih dari 11,1 mmol/L (200 mg/dL) dengan adanya tanda dan gejala klasik dianggap menderita diabetes. Seseorang yang memiliki tes yang lebih tinggi tetapi tidak menunjukkan gejala harus segera melakukan pengujian ulang dengan tes yang sama agar diagnosis dapat dipastikan (WHO, 2019).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Penyakit diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi, seperti masalah pada pembuluh darah makrovaskular dan mikrovaskular, serta masalah pada sistem saraf atau neuropati.

Komplikasi ini dapat terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang baru didiagnosis atau yang telah menderita selama beberapa tahun. Sementara masalah mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal, masalah makrovaskular biasanya mencakup pembuluh darah, jantung, dan otak. Pasien diabetes juga sering mengalami neuropati, baik motorik, sensorik maupun otonom (Kemenkes RI, 2020).

2.1.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut (Soelistijo et al., 2021) tujuan menyeluruh dari manajemen adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan manajemen ini mencakup:

1. Tujuan jangka pendek

Mengurangi risiko komplikasi akut, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi keluhan diabetes melitus.

2. Tujuan jangka panjang

Mencegah perkembangan komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati.

3. Tujuan akhir

Turunnya morbiditas dan mortalitas diabetes melitus adalah hasil dari pengelolaan.

2.1.8 Penatalaksanaan Secara Khusus Diabetes Melitus Tipe 2

1. Edukasi

Edukasi adalah bagian yang sangat penting dari pencegahan dan pengelolaan diabetes melitus tipe 2, bertujuan untuk mendorong gaya hidup sehat dan memberi tahu orang yang menderita diabetes melitus tipe 2.

2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Untuk terapi berhasil, semua anggota tim termasuk dokter, ahli gizi, dan profesional kesehatan lainnya, serta pasien dan keluarga harus terlibat. Untuk mencapai tujuan ini, terapi nutrisi medis dapat diberikan kepada pasien diabetes melitus sesuai dengan kondisinya.

3. Latihan fisik

Salah satu dari empat pilar utama penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 adalah berjalan kaki, senam, dan kegiatan lain. Sebuah program Latihan fisik dapat dilakukan selama 30-45 menit, 3 atau 5 kali seminggu.

4. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis juga penting bersama dengan diet dan olahraga (gaya hidup sehat). Biasanya dalam bentuk obat oral dan injeksi. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan injeksi, antara lain sebagai berikut:

a. Obat antidiabetes oral

Menurut (Soelistijo et al., 2021) berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia atau antidiabetes oral dibagi menjadi 5 golongan, antara lain :

1) Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

a) Sulfonilurea

Obat-obatan jenis ini terutama berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin sel β pankreas. Hipoglikemia dan peningkatan berat badan adalah efek samping utama. Jika pasien memiliki risiko hipoglikemia yang tinggi, seperti orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal, harus berhati-hati saat menggunakan sulfonilurea. Contoh obat dari kategori ini adalah gliquidone, gliclazide, glipizide, glimepiride, dan glibenclamide.

b) Glinid

Cara kerja linid dan sulfonilurea hampir sama, tetapi lokasi reseptornya berbeda. Pada akhirnya, lipid meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat: Repaglinid merupakan derivat asam benzoate; dan Nateglinid merupakan derivat fenilalanin. Setelah ditelan secara oral, obat ini diabsorpsi dengan cepat. Obat ini dapat mengatasi

hiperglikemia *post prandial*. Hipoglikemia adalah efek samping yang mungkin terjadi.

2) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizers*)

a) Metformin

Pilihan pertama untuk diabetes melitus tipe 2 adalah metformin karena efeknya yang signifikan pada pengurangan gluconeogenesis (produksi glukosa hati) dan peningkatan ambilan glukosa di jaringan perifer. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60 mL/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), gagal jantung dan efek samping saluran pencernaan seperti dyspepsia, diare, dan lain-lain.

b) Tiazolidinedion (TZD)

Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang ditemukan di sel otot, lemak, dan hati, dirusak oleh tiazolidinedion. Golongan ini meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, meningkatkan ambilan glukosa di jaringan

perifer dan menurunkan resistensi insulin. Tiazolidinedion tidak disarankan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperburuk edema dan retensi cairan karena menyebabkan resistensi cairan dalam tubuh. Hati-hati pada gangguan faal hati dan harus dipantau secara teratur jika diberikan. Pioglitazone adalah salah satu obat yang termasuk dalam kategori ini.

3) Penghambat *alfa glucosidase*

Obat ini bekerja dengan menghentikan aktivitas enzim glukosidase di saluran pencernaan, yang menghentikan absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada kondisi dengan LFG kurang dari 30 mL/min/1,73 m², gangguan faal hati yang parah, dan *irritable bowel syndrome* (IBS). *Bloating* (penumpukan gas dalam usus) yang sering menyebabkan flatus adalah efek samping yang mungkin terjadi. Dosis awal dapat digunakan untuk mengurangi efek samping. Acarbose adalah salah satu contoh obat dari kategori ini.

4) Penghambat enzim *dipeptidyl peptidase-4*

Obat golongan penghambat enzim *dipeptidyl peptidase-4* menghambat kerja enzim *dipeptidyl peptidase-4* sehingga *glucose like peptide-1* tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Tujuan aktivitas *glucose like peptide-1*

adalah meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon yang keduanya bergantung pada kadar glukosa darah. Sitagliptin dan linagliptin adalah contoh obat dari kategori ini.

5) Penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2*

Obat ini bekerja dengan menghentikan reabsorpsi glukosa oleh tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa dari tubuh melalui urin. Menurunkan tekanan darah dan berat badan adalah efek positif dari obat-obatan jenis ini. Infeksi saluran kencing dan genital adalah efek samping yang dapat terjadi karena penggunaan obat ini. Jika LFG kurang dari 45 mL/menit, obat ini tidak boleh digunakan pada pasien diabetes melitus dengan gangguan fungsi ginjal. Obat ini juga dapat menyebabkan ketoasidosis.

b. Obat antidiabetes suntik

Termasuk antihiperglikemia atau antidiabetes suntik yaitu insulin, GLP-1 RA, dan kombinasi insulin dan GLP-1 RA (Soelistijo et al., 2021).

1) Insulin

Tubuh secara alami mengontrol sekresi insulin untuk menjaga kadargula darah tinggi, sekresi insulin akan meningkat, dan jika kadar gula darah rendah, sekresi insulin juga akan

menurun. Dalam keadaan normal, kadar gula darah dibawah 80 mg/dL akan menyebabkan sekresi insulin sangat rendah.

Insulin terbagi menjadi 7 jenis berdasarkan lamanya waktu kerja:

- a) Insulin kerja cepat (*rapid-acting insulin*)
- b) Insulin kerja pendek (*short-acting insulin*)
- c) Insulin kerja menengah (*intermediate-acting insulin*)
- d) Insulin kerja panjang (*long-acting insulin*)
- e) Insulin kerja ultra panjang (*ultra long-acting insulin*)
- f) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*premixed insulin*)
- g) Insulin campuran tetap, kerja ultra panjang dengan kerja cepat

2) Agonis GLP-1/*incretin mimetic*

Agonis GLP-1 berfungsi pada sel β untuk meningkatkan pelepasan insulin, menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Pada pasien diabetes melitus yang mengalami obesitas juga menerima indikasi penurunan berat badan karena efeknya pada sel β . Obat ini terbukti meningkatkan cadangan sel β pankreas pada percobaan binatang. Obat ini dapat menyebabkan sebaah dan muntah. Liraglutide, exenatide,

albiglutide, danlixisenatide adalah contoh obat dari kategori ini.

2.1.9 Monitoring Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut (Soelistijo et al., 2021) pengawasan pasien diabetes melitus tipe 2 adalah sebagai berikut:

1. Pemeriksaan Kadar Gula Darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai.
- b. Menyesuaikan dosis obat jika sasaran terapi belum tercapai.

Waktu pemeriksaan glukosa darah:

- 1) Pemeriksaan glukosa darah saat puasa.
- 2) Pemeriksaan glukosa darah dua jam setelah makan.
- 3) Pemeriksaan glukosa darah pada waktu lain atau secara berkala sesuai kebutuhan.

2. Pemeriksaan HbA1c

Tes hemoglobin terglukosilasi dikenal sebagai glikohemoglobin atau hemoglobin glikosilasi (disingkat HbA1c), digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Pada keadaan di mana HbA1c sangat tinggi (lebih dari 10%), HbA1c diperiksa setiap 3 bulan atau setiap bulan.

3. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri

Dengan menggunakan darah kapiler, kadar glukosa darah dapat dipantau. Saat ini, banyak orang mendapatkan alat untuk mengukur

glukosa darah dengan menggunakan reagen kering yang mudah digunakan. Sejauh kalibrasi dilakukan dengan baik dan prosedur pemeriksaan dilakukan sesuai dengan standar yang dianjurkan, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah dengan alat-alat ini dapat dipercaya. Pengguna obat pemacu sekresi insulin atau individu yang menerima suntikan insulin beberapa kali per hari mungkin menginginkan pemantauan glukosa darah mandiri.

4. *Glycated Albumin*

Glycated albumin dapat digunakan untuk menilai indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin atau masa hidup eritrosit seperti HbA1c, yang merupakan indeks kontrol glikemik jangka panjang (2-3 bulan), tetapi *glycated albumin* merupakan kontrol glikemik jangka pendek (10-15 hari).

2.2 Efek Samping Obat (ESO)/*Adverse Drug Reaction* (ADR)

Efek samping obat (ESO)/*adverse drug reaction* (ADR) merupakan respon suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik. Frasa “respons terhadap suatu obat”, hubungan sebab akibat antara obat dan kejadian tidak diinginkan setidaknya masuk akal dan tidak dapat dihindari. Seringkali, definisi efek samping obat (ESO) disalahartikan dengan definisi kejadian tidak diinginkan (KTD). Perbedaan utama antara efek samping obat dan kejadian

tidak diinginkan adalah bahwa efek samping obat terjadi pada pemberian dan dosis normal, sedangkan kejadian tidak diinginkan tidak selalu terkait dengan efek obat. Dugaan adanya hubungan sebab akibat berlaku pada efek samping obat, tetapi tidak diperlukan untuk kejadian tidak diinginkan. Kejadian tidak diinginkan juga dapat disebabkan oleh kesalahan dalam pengobatan (BPOM, 2020).

2.3 Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo merupakan salah satu metode untuk menghitung kemungkinan-kemungkinan terjadinya efek samping obat (ESO) atau *adverse drug reaction* (ADR). Ada beberapa pertanyaan pada algoritma Naranjo dengan skor lebih dari 9 maka pasti ADR (*definite* ADR), antara 5-8 maka kemungkinan besar ADR (*probable* ADR), antara 1-4 maka kemungkinan ADR (*possible* ADR), dan jika 0 maka bukan ADR (*doubtful* ADR). Algoritma Naranjo adalah alat untuk menilai hubungan sebab-akibat, membantu menentukan apakah efek samping yang terjadi merupakan reaksi obat yang merugikan atau bukan. Algoritma Naranjo juga membantu mengidentifikasi obat yang kemungkinan besar menjadi efek samping tersebut pada pasien. Algoritma Naranjo biasanya digunakan ketika muncul dugaan bahwa pasien mengalami ADR yang disebabkan oleh suatu obat. Untuk algoritma Naranjo dapat dilihat pada tabel 2.1. Sedangkan skala probabilitas efek samping obat (ESO) - algoritma Naranjo dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Algoritma Naranjo (BPOM, 2020)

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Diketahui
1.	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa?	1	0	0
2.	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai?	2	-1	0
3.	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan?	1	0	0
4.	Apakah efek samping obat berulang setelah obat diberikan kembali?	2	-1	0
5.	Apakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat?	-1	2	0
6.	Apakah efek samping obat muncul kembali ketika plasebo diberikan?	-1	1	0
7.	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi di dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?	1	0	0
8.	Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya?	1	0	0
9.	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	1	0	0
10.	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang obyektif?	1	0	0

Keterangan: Penafsiran nilai total: >9 (Sangat Pasti Terjadi), 5-8 (Pasti Terjadi), 1-4 (Belum Pasti Terjadi), 0 (Diragukan).

Penjelasan tentang penggunaan algoritma Naranjo menurut (BPOM, 2019):

1. Apakah ada laporan ESO yang serupa? (Dijawab berdasarkan literatur)

Jawaban “Ya” (+1) diberikan jika sudah ada dua atau lebih laporan yang jelas dan terpublikasi tentang reaksi merugikan, atau jika reaksi tersebut tercantum dalam sumber terpercaya seperti buku medis, ulasan ilmiah, atau informasi produk. Jawaban “Tidak” diberikan jika reaksi merugikan belum pernah dijelaskan sebelumnya, hanya ada satu laporan, atau laporan yang ada kurang meyakinkan. Jawaban “Tidak tahu” diberikan jika tidak ada informasi sama sekali, belum cukup waktu untuk mendapatkannya, atau reaksi tersebut belum pernah dievaluasi. Nilai untuk “Tidak” dan “Tidak tahu” sama (0), sehingga tidak perlu membedakan antara kedua jawaban ini.

2. Apakah ESO terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai? (Ditanyakan langsung ke pasien)

Pertanyaan ini menilai apakah waktu terjadinya reaksi sesuai dengan pemberian obat. Jawaban “Ya” (+2) diberikan jika jelas bahwa reaksi muncul setelah obat mulai diberikan. Jawaban “Tidak” (-1) diberikan jika reaksi terjadi sebelum obat pertama kali diberikan. Jawaban “Tidak tahu” (0) diberikan jika informasinya tidak tersedia atau tidak jelas.

3. Apakah ESO membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan? (Ditanyakan langsung ke pasien)

Pertanyaan ini menilai apakah reaksi membaik setelah minum obat. Jawaban “Ya” (+1) diberikan jika reaksi berkurang atau hilang setelah obat dihentikan, atau setelah diberikan penangkal tertentu.

Jawaban “Tidak” (0) diberikan jika reaksi tidak membaik atau hanya membaik karena pengobatan lain yang tidak spesifik. Jawaban “Tidak tahu” (0) diberikan jika obat tidak dihentikan, perjalanan penyakit tidak diketahui, atau informasinya tidak jelas.

4. Apakah ESO terjadi berulang setelah obat diberikan kembali? (Ditanyakan langsung ke pasien)

Pertanyaan ini menilai apa yang terjadi jika obat diberikan kembali (*re-challenge*). Jawaban “Ya” (+2) diberikan jika reaksi muncul kembali atau memburuk setelah obat diberikan lagi dengan dosis dan pola yang sama. “Ya” juga dapat diberikan jika hubungan sebab akibat sudah jelas, tetapi *re-challenge* tidak dilakukan karena alasan klinis atau etis. Jawaban “Tidak” (-1) diberikan jika *re-challenge* dilakukan, tetapi reaksi tidak muncul kembali atau memburuk. Jawaban “Tidak tahu” (0) diberikan jika *re-challenge* tidak dilakukan, informasinya tidak tersedia, atau hasilnya tidak jelas.

5. Adakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadi ESO? (Dijawab dengan melihat efek samping obat lain dan keluhan karena penyakit)

Pertanyaan ini menilai apakah ada penyebab lain yang dapat menjelaskan kejadian tidak diinginkan. Karena reaksi bisa terjadi akibat perjalanan penyakit atau kondisi lain yang tidak terkait, penyebab alternatif harus dipertimbangkan dan dikesampingkan. Jawaban “Tidak” (+2) diberikan jika penyebab lain telah dieliminasi melalui evaluasi yang

teliti, sehingga obat menjadi penyebab yang lebih mungkin. Faktor risiko atau kerentanan tidak dianggap sebagai penyebab alternatif. Jawaban "Ya" (-1) diberikan jika ada penyebab lain yang jelas atau penjelasan alternatif. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika investigasi terhadap penyebab lain belum selesai, tidak meyakinkan, atau belum dilakukan.

6. Apakah ESO muncul kembali ketika plasebo diberikan? (Dijawab berdasarkan uji klinis)

Jawaban "Ya" (-1) diberikan jika reaksi membaik saat obat dihentikan, tetapi muncul kembali setelah diberikan plasebo (baik *single-blind* atau *double-blind*). Jawaban "Tidak" (+1) diberikan jika reaksi tidak muncul kembali atau tidak memburuk setelah diberikan plasebo. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika uji dengan plasebo tidak dilakukan atau hasilnya tidak jelas.

7. Apakah obat yang dicurigai terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik? (Dijawab berdasarkan uji klinis)

Pertanyaan ini digunakan untuk menilai kejadian merugikan yang dipengaruhi oleh dosis obat, dengan melihat kadar obat dalam darah, urin, jaringan, atau sampel lainnya. Jawaban "Ya" (+1) diberikan jika kadar obat berada dalam tingkat toksik atau melebihi dosis terapi yang normal. Jawaban "Tidak" (0) diberikan jika kadar obat berada di bawah tingkat toksik. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika kadar obat tidak diketahui atau hasilnya tidak jelas.

8. Apakah ESO bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan, atau menjadi ringan ketika obat diturunkan dosisnya? (Dijawab berdasarkan uji klinis)

Pertanyaan ini menilai apakah ada hubungan antara dosis obat dan tingkat keparahan reaksi merugikan. Jawaban "Ya" (+1) diberikan jika reaksi menjadi lebih parah saat dosis obat dinaikkan, atau membaik saat dosis diturunkan. Jawaban "Tidak" (0) diberikan jika perubahan dosis tidak memengaruhi tingkat keparahan reaksi. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika dosis tidak diubah, atau jika informasinya tidak tersedia atau tidak jelas.

9. Apakah pasien pernah mengalami ESO yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya? (Dijawab berdasarkan uji klinis)

Pertanyaan ini menilai apakah pasien pernah mengalami reaksi merugikan sebelumnya terhadap obat yang sama atau mirip. Jawaban "Ya" (+1) diberikan jika ada bukti bahwa pasien pernah mengalami reaksi serupa sebelumnya terhadap obat tersebut atau obat yang sejenis. Jawaban "Tidak" (0) diberikan jika pasien belum pernah terpapar obat tersebut, atau tidak mengalami reaksi merugikan pada paparan sebelumnya. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika tidak ada informasi tentang riwayat reaksi sebelumnya, atau jika informasinya tidak jelas.

10. Apakah ESO dapat dikonfirmasi dengan bukti objektif? (Didukung oleh data laboratorium)

Pertanyaan ini menilai kualitas data yang digunakan untuk menilai kejadian tidak diinginkan (KTD). Jawaban "Ya" (+1) diberikan jika ada bukti yang jelas, seperti hasil tes laboratorium atau pengamatan langsung oleh tenaga medis yang kompeten (misalnya, ruam kulit dicatat dalam rekam medis atau oleh dokter). Jawaban "Tidak" (0) diberikan jika tidak ada tes laboratorium atau dokumentasi klinis yang bisa memverifikasi reaksi. Jawaban "Tidak tahu" (0) diberikan jika tidak ada informasi spesifik, seperti hasil tes atau catatan klinis, atau jika informasinya tidak meyakinkan. Karena nilai "Tidak" dan "Tidak tahu" sama (0), tidak perlu membedakan antara keduanya.

Tabel 2. 2 Skala Probabilitas Efek Samping Obat (ESO) – Algoritma Naranjo (BPOM, 2020)

Nilai	Interpretasi atas nilai
Nilai keseluruhan > 9	Sangat pasti (<i>Definite/Highly Probable</i>). Reaksinya: 1. Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat atau di mana tingkat obat toksik telah diterapkan dalam cairan atau jaringan tubuh. 2. Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai. 3. Dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan obat dan muncul kembali pada paparan ulang.
Nilai keseluruhan 5 hingga 8	Pasti terjadi (<i>Probable</i>). Reaksinya: 1. Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat. 2. Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai. 3. Dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan obat tetapi tidak oleh paparan obat.
Nilai keseluruhan 1 hingga 4	Belum pasti terjadi (<i>Possible</i>). Reaksinya: 1. Mengikuti urutan temporal setelah obat. 2. Kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap obat yang dicurigai. 3. Dapat dijelaskan oleh karakteristik.
Nilai keseluruhan 0 <	Diragukan (<i>Doubtful</i>) Reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain obat.

Jawaban "Tidak tahu" sebaiknya diberikan hanya jika data yang ada tidak cukup untuk mendukung jawaban "Ya" atau "Tidak." Jawaban ini juga dapat digunakan jika tidak ada informasi yang tersedia atau jika pertanyaan tidak relevan untuk kasus tersebut. Jika lebih dari satu obat dicurigai sebagai penyebab, skala probabilitas efek samping obat perlu diterapkan pada setiap obat secara terpisah. Obat dengan skor tertinggi dianggap sebagai penyebab utama. Selain itu, kemungkinan adanya interaksi antar obat juga harus dipertimbangkan (BPOM, 2020).

2.4 Puskesmas Pagiyanтен

2.4.1 Sejarah Puskesmas Pagiyanтен



Gambar 2. 1 Puskesmas Pagiyanтен Kecamatan Adiwerna
(Sumber: Dokumen Pribadi, 2024)

Puskesmas Pagiyanтен merupakan salah satu fasilitas pelayanan kesehatan masyarakat yang terletak di Desa Pagiyanтен, Kecamatan

Adiwerna, Kabupaten Tegal. Sebelum berdiri sebagai puskesmas, Lokasi ini dulunya merupakan area pasar tradisional yang dikenal dengan dengan nama Pasar Slawen. Setelah pasar tersebut dipindahkan ke Desa Kedungsukun, bekas kantor pasar dimanfaatkan sebagai Puskesmas Pembantu (Pustu) dari UPTD Puskesmas Adiwerna.

Kemudian pada tahun 1984, Pustu di Pagiyanten resmi berdiri sendiri dan berubah menjadi UPTD Puskesmas Pagiyanten. Saat itu, pelayanan yang diberikan masih terbatas pada pasien rawat jalan. Kepala puskesmas pertama yang memimpin adalah dr. Semedi Joyomartono. Pada tahun 1986, kepemimpinan berpindah ke dr. H. Hariyanto.

Layanan rawat inap baru mulai dibuka pada tahun 2000. Lalu, pembangunan fasilitas persalinan atau Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Dasar (PONED) dimulai pada tahun 2011. Masa kepemimpinan dr. H. Hariyanto berakhir di tahun 2014 dan dilanjutkan oleh dr. Haji Dewi Putri Yaningsih yang menjabat sampai 2016. Setelah itu, kepemimpinan dipegang oleh dr. Yeshi Kamalindo Prabati, lalu kini posisi kepala puskesmas dijabat oleh dr. Mika Jaya Juliastina, MM., yang masih memimpin hingga sekarang.

2.4.2 Profil Puskesmas Pagiyanten

Pusat Kesehatan Masyarakat atau juga disebut Puskesmas adalah Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) yang bertanggung jawab atas kesehatan masyarakat di daerah kerjanya pada satu atau bagian

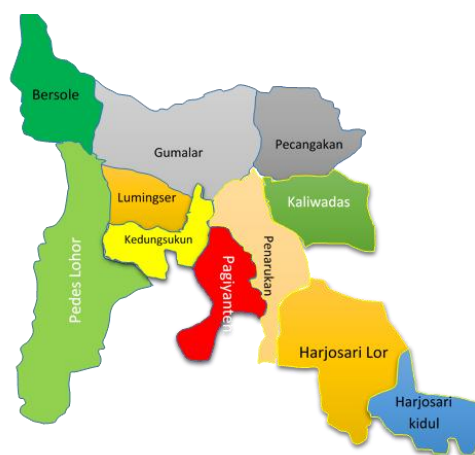
daerah kecamatan. Dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 43 Tahun 2019 tentang Puskesmas berfungsi menyelenggarakan Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM) dan Upaya Kesehatan Perseorangan (UKP) tingkat pertama.

Puskesmas Pagiyanten Kecamatan Adiwerna merupakan Unit Pelaksana Teknis Daerah (UPTD) Dinas Kesehatan Kabupaten Tegal, sehingga dalam menjalankan tugas dan fungsinya, Puskesmas Pagiyanten berpedoman pada kebijakan pembangunan kesehatan yang ditetapkan oleh Pemerintah Daerah Kabupaten Tegal. Dalam menjalankan aktivitasnya, Puskesmas Pagiyanten memiliki visi: “Terwujudnya masyarakat wilayah Puskesmas Pagiyanten sehat yang mandiri, unggul, berbudaya, religius dan sejahtera.” Visi ini kemudian dijabarkan ke dalam misi untuk mendukung pembangunan kesehatan di Puskesmas Pagiyanten, yaitu:

1. Meningkatkan upaya pencegahan dan pengendalian penyakit yang bermutu dan merata.
2. Menyelenggarakan upaya kesehatan keluarga dan perbaikan gizi masyarakat dan komprehensif.
3. Menyelenggarakan upaya kesehatan yang bermutu, merata dan terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat.
4. Menyelenggarakan upaya kesehatan lingkungan dan upaya promosi kesehatan dengan pemberdayaan masyarakat serta mewujudkan perilaku hidup bersih dan sehat.

5. Menyelenggarakan upaya manajemen kesehatan dan sistem informasi kesehatan di setiap jenjang administrasi pelayanan kesehatan.

Wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten terletak di Kecamatan Adiwerna, berada pada koordinat $109^{\circ}04'25''$ BT - $109^{\circ}08'04''$ BT dan $6^{\circ}53'44''$ LS - $6^{\circ}55'11''$ LS. Wilayah ini terdiri dari daratan non-pesisir dengan topografi yang relatif datar. Luas wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten di Kecamatan Adiwerna mencapai 2.386,100 hektar. Adapun batas-batas wilayahnya adalah sebagai berikut: Sebelah Selatan: Desa Sindang, Kecamatan Dukuhwaru; Sebelah Utara: Desa Pengarasan, Kecamatan Dukuhturi; Sebelah Timur: Desa Pagedangan, Kecamatan Adiwerna; Sebelah Barat: Desa Pedeslohor, Kecamatan Jatibarang, Kabupaten Brebes. Wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten di Kabupaten Tegal meliputi:



Gambar 2. 2 Wilayah Kerja Puskesmas Pagiyanten
(Sumber: Profil Puskesmas Pagiyanten, 2023)

Wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten mencakup 11 desa, yaitu: Desa Pedeslohor, Desa Lumingser, Desa Kedungsukun, Desa Pagiyanten, Desa Penarukan, Desa Harjosari Lor, Desa Harjosari Kidul, Desa Kaliwadas, Desa Pecangakan, Desa Gumalar, dan Desa Bersole. Topografi wilayah ini berada di dataran rendah, dengan akses yang memungkinkan kendaraan roda empat dan roda dua menjangkau seluruh desa. Mayoritas penduduk bekerja di sektor pertanian dan perdagangan. Jarak tempuh dari Puskesmas Pagiyanten ke pusat kabupaten adalah sekitar 20 menit.

Pada tahun 2023, jumlah penduduk di wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten, Kabupaten Tegal, mencapai 63.243 jiwa, terdiri atas 32.296 laki-laki (51%) dan 30.947 perempuan (49%), dengan total 19.630 kepala keluarga (KK). Dengan jumlah penduduk tertinggi adalah Desa Harjosari Kidul sebanyak 9.957 jiwa, disusul oleh Desa Harjosari Lor dengan 9.757 jiwa, dan Desa Penarukan dengan 6.763 jiwa. Sementara itu, desa dengan jumlah penduduk terendah adalah Desa Kedungsukun, yang hanya memiliki 2.448 jiwa.

Kecamatan Adiwerna adalah salah satu pusat perdagangan dan industri di Kabupaten Tegal. Pada tahun 2022, sektor perdagangan dan industri masing-masing menyerap 33,45% dan 31,62% tenaga kerja, sehingga total 65,07% penduduk bekerja di kedua sektor tersebut. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan tahun 2017, yang mencatat 64,88% untuk sektor yang sama. Sementara itu, sektor pertanian hanya

menyerap sekitar 8,5% tenaga kerja. Setiap desa di wilayah kerja Puskesmas Pagiyanten memiliki jenis industri yang berbeda. Desa Harjosari Lor, Harjosari Kidul, Pagiyanten, Kedungsukun, dan Kaliwadas dikenal sebagai pusat industri kerupuk dan tahu. Sedangkan Desa Penarukan menjadi sentra industri makanan ringan skala rumah tangga.

Di wilayah Puskesmas Pagiyanten, fasilitas pendidikan cukup lengkap dengan berbagai jenis sekolah, baik negeri maupun swasta. Terdapat 25 unit Taman Kanak-Kanak, 29 unit SD/MI, dan 4 unit SMP/MTs, meskipun belum ada SLTA di kecamatan ini. Peningkatan mutu pendidikan harus dilakukan dengan memperluas akses pendidikan dan meningkatkan kualitas sarana dan prasarana yang ada. Ijazah atau sertifikat pendidikan yang dimiliki penduduk menjadi indikator utama kualitas pendidikan dan intelektualitas suatu negara. Semakin tinggi tingkat pendidikan yang dimiliki penduduk, semakin tinggi pula tingkat kecerdasan dan pembangunan negara tersebut.

2.4.3 Sumber Daya Manusia Puskesmas Pagiyanan

jumlah dan jenis SDM yang dimiliki oleh Puskesmas Pagiyanten dapat dilihat pada Tabel 2.3 berikut ini.

Tabel 2. 3 Data Sumber Daya Manusia Puskesmas Pagiyanten Tahun 2023

No.	Jenis Ketenagaan	Jumlah	Status Kepegawaian
1.	Ka.Puskesmas+Dokter	1	PNS
2.	Ka.TU	1	PNS
3.	Dokter Umum	2	PNS
4.	Dokter Gigi	1	PNS
5.	Perawat	17	15 (PNS), 2 (BLUD)
6.	Bidan	28	19 (PNS), 4 (BLUD), 3 (Sukarela)
7.	Perawat Gigi	1	PNS
8.	Promkes	2/1	PNS/BLUD
9.	Apoteker	1	PNS
10.	Sanitarian	1	PNS
11.	Tenaga Gizi	2	PNS
12.	Analisis Kesehatan (Lab)	2	PNS
13.	Asisten Apoteker	1	(BLUD)
14.	Rekam Medik	1	PNS
15.	Epidemiologi	1	PNS
16.	Tenaga Non Nakes (ADM)	4	1 (PNS), 3 (BLUD)
17.	Tenaga Kebersihan	2	BLUD
18.	Supir	1	BLUD
19.	Satpam	1	BLUD
TOTAL		70	

2.5 Landasan Teori

Penelitian yang dilakukan oleh Annisa et al., (2019) mengkaji penggunaan obat antidiabetes serta hubungannya dengan efek samping yang dialami oleh pasien prolans di Puskesmas Sukajadi, Kota Bandung. Pasien-pasien ini merupakan penderita diabetes melitus tipe 2 yang menjalani

pengobatan rawat jalan, baik dengan komplikasi maupun tanpa komplikasi, dan menerima terapi obat antidiabetes oral dan/atau insulin. Dari hasil wawancara terhadap 30 pasien, ditemukan bahwa 8 pasien mengalami efek samping seperti hipoglikemia, mual, gatal, tremor, mengantuk, perut kembung, dan flatulensi. Berdasarkan analisis menggunakan algoritma Naranjo, efek samping pada 8 pasien tersebut termasuk dalam kategori *probable* atau mungkin terkait obat. Secara umum, efek samping tersebut erat kaitannya dengan penggunaan obat seperti metformin, glimepiride, akarbosa, dan insulin. Namun, ada kemungkinan bahwa efek samping juga dipengaruhi oleh kondisi tubuh pasien yang menurun atau faktor lainnya.

Selain itu, pada penelitian Handayani et al., (2022) mengkaji kejadian *adverse drug reaction* antidiabetes pada geriatri di Kota Bengkulu. Penelitian ini melibatkan 65 pasien geriatri dengan diabetes melitus yang menggunakan obat antidiabetik dan bersedia mengisi kuesioner algoritma Naranjo. Berdasarkan analisis kausalitas menggunakan algoritma tersebut, persentase kejadian efek samping obat (ADR) pada pasien geriatri dengan diabetes melitus mencapai 12,3% dengan tingkat kepastian *probable* (kemungkinan besar) dan 26,2% dengan tingkat *possible* (kemungkinan).

Algoritma Naranjo merupakan skala yang resmi dipakai di Indonesia untuk pengkajian potensi efek samping. Algoritma Naranjo dipilih karena dapat menganalisis kejadian efek samping secara kuantitatif dan kualitatif. Peneliti melakukan wawancara pada pasien untuk menjawab poin-poin

pertanyaan pada algoritma Naranjo. Setiap poin pada tiap pertanyaan akan dijumlahkan dan dilakukan pencocokan dengan skala algoritma Naranjo.