

**ANALISIS POTENSI INTERAKSI ANTIDIABETIK INJEKSI INSULIN PADA  
PERESEPAN PASIEN RAWAT JALAN PESERTA ASKES RUMAH SAKIT**

**DOKTER SOEDARSO PONTIANAK**

**PERIODE APRIL – JUNI 2013**

**NASKAH PUBLIKASI**



**OLEH :**

**ERLISA MAYASARI**

**I 211 08 025**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS TANJUNGPURA**

**PONTIANAK**

**2015**

**ANALISIS POTENSI INTERAKSI ANTIDIABETIK INJEKSI INSULIN PADA  
PERESEPAN PASIEN RAWAT JALAN PESERTA ASKES RUMAH SAKIT**  
**DOKTER SOEDARSO PONTIANAK**  
**PERIODE APRIL – JUNI 2013**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Tanjungpura Pontianak**



**Oleh:**  
**ERLISA MAYASARI**  
**NIM : I21108025**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK  
2015**

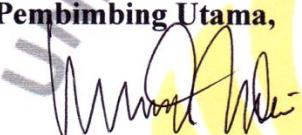
## NASKAH PUBLIKASI

### ANALISIS POTENSI INTERAKSI ANTIDIABETIK INJEKSI INSULIN PADA PERESEPAN PASIEN RAWAT JALAN PESERTA ASKES RUMAH SAKIT DOKTER SOEDARSO PONTIANAK PERIODE APRIL – JUNI 2013

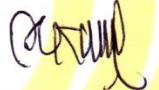
Yang Diajukan Oleh:  
ERLISA MAYASARI  
NIM : I21108025

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura  
Tanggal : 5 Januari 2015

Disetujui,

Pembimbing Utama,  
  
M. Andrie, M.Sc., Apt.  
NIP. 198105082008011008

Penguji I  
  
Hariyanto, I.H., M.Si., Apt.  
NIP. 198501062009121009

Pembimbing Pendamping,  
  
Eka Kartika, U. M.Farm., Apt.  
NIP. 198301192008122001

Penguji II  
  
Sri Luliana, M.Farm., Apt.  
NIP. 198012262008122002



dr. Bambang Sri Nugroho, Sp.PD  
NIP. 195112181978111001

Lulus tanggal : 5 Januari 2015  
No SK Dekan FK Untan : 4885/UN22.9/DT/2014  
Tanggal SK : 12 Desember 2014

**Analisis Potensi Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin pada Peresepan Pasien Rawat Jalan  
Peserta Askes Rumah Sakit Dokter Soedarso  
Pontianak Periode April – Juni 2013**

*Analysis of Potential Drug Interactions Injection of Insulin Antidiabetic on Prescribing  
Participants Askes Outpatients at dr. Soedarso Hospital  
Pontianak Period From April to June 2013*

**Erlisa Mayasari, M. Andrie, Eka Kartika Untari  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura**

**Abstrak**

Kasus polifarmasi sering terjadi pada pasien diabetes yang disebabkan komplikasi diabetes. Polifarmasi merupakan salah satu penyebab terjadinya interaksi obat. Interaksi obat adalah perubahan efek obat utama oleh pemberian obat lain sebelumnya atau secara bersamaan. Hal ini dapat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektivitas obat utama. Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan ada atau tidaknya potensi interaksi antidiabetik injeksi insulin dalam peresepan, menetapkan jumlah potensi interaksi yang terjadi, menetapkan jenis mekanisme interaksi yang terjadi, menetapkan jenis mekanisme interaksi yang paling banyak terjadi, dan menetapkan obat yang paling berpotensi mengalami interaksi dengan antidiabetik injeksi insulin. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak, dan pola peresepan yang diambil pada periode April-Juni 2013. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan analisis deskriptif yang bersifat retrospektif. Sampel pada penelitian ini yaitu lembar resep pasien yang mendapat antidiabetik injeksi insulin. Potensi interaksi obat terjadi sebanyak 20% pada pada resep yang menerima  $<5$  jenis obat dan 46% pada resep yang menerima  $\geq 5$  jenis obat dari total resep 240 lembar. Penelitian ini menemukan 107 kejadian interaksi obat dengan mekanisme interaksi farmakokinetik 3,74%; farmakodinamik 59,81%; dan tidak diketahui 36,45%. Mekanisme interaksi farmakodinamik merupakan jenis interaksi yang paling sering terjadi, dan obat yang paling sering berinteraksi dengan insulin adalah aspirin.

Kata kunci : interaksi obat, antidiabetik injeksi insulin, resep, Rumah Sakit Dokter Soedarso

**Abstract**

Polypharmacy case often occurs in diabetic patients caused by diabetic complications. Polypharmacy is one of the causes of drug interactions. Drug interaction is the effect alteration of main drugs which happens when consuming other drugs previously or simultaneously. This could increase toxicity or decrease effectiveness of major drug. The study aims to determine the whereabouts of injection of insulin antidiabetic potential interactions in prescription, total interactions, mechanism interactions, the most mechanism interaction was occur, and determine the potential of drug interactions with the injection of insulin antidiabetic. This study was conducted in RSUD dr. Soedarso Pontianak, and prescription pattern was taken in the period of April to June 2013. The study was observational studies with research descriptive analysis by retrospective. A sample of the study is that patients who gave the recipes of insulin antidiabetic injections. Potential drug interactions occur 20% on the prescription who received  $<5$  types of drugs and 46% on prescriptions who received  $\geq 5$  types of drugs from totality recipe 240 sheet. This study found 107 cases of drug interactions with a mechanism of pharmacokinetic interaction 3,74%; pharmacodynamic 59,81%; and unknown 36,45%. Mechanism of pharmacodynamic interaction is the most frequent type of interaction which occurs, and the drug most frequently interacts with insulin is aspirin.

Keyword : drug interaction, injection of insulin antidiabetic, recipe, dr. Soedarso hospital

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang banyak menarik perhatian karena angka prevalensinya yang semakin bertambah. Menurut WHO kasus DM di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta orang berada pada rangking 4 dunia, pada tahun 2003 menduduki posisi kelima, dan pada tahun 2005 Indonesia bergeser ke posisi ketiga<sup>1,2</sup>.

Prevalensi penyakit diabetes di dunia cukup tinggi. Rata-rata 2,5-3% penduduk dunia menderita diabetes yang bersifat turunan (familia). Diperkirakan di Indonesia sebanyak 3 juta orang atau 1,5% dari 200 juta penduduk menderita diabetes, dan pada 5 tahun terakhir jumlah ini telah meningkat secara eksposif yang disebabkan oleh meningkatnya peristiwa kelebihan berat badan dan obesitas di dunia. Diperkirakan di tahun 2030 jumlah penderita diabetes akan meningkat menjadi 366 juta jiwa<sup>3</sup>.

DM biasa disebut dengan *the silent killer* karena dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai keluhan. Penyakit yang akan ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi, luka sulit sembuh dan membusuk, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, stroke dan sebagainya<sup>4</sup>. Oleh karena itu tidak jarang pasien DM sering mendapat terapi lebih dari satu macam obat (polifarmasi). Semakin banyak obat yang dikonsumsi maka semakin banyak kemungkinan efek samping yang terjadi atau bahkan interaksi obat yang tidak diinginkan.

Interaksi obat merupakan peristiwa perubahan efek yang dihasilkan oleh suatu obat dengan zat lain jika diberikan bersamaan atau hampir bersamaan. Interaksi obat dapat bersifat menguntungkan atau merugikan<sup>5</sup>. Ketika seseorang meminum banyak obat dalam sekaligus, maka kemungkinan besar dapat terjadi interaksi obat yang sebagian dapat bersifat serius<sup>6</sup>.

Insulin merupakan hormon peptida yang disekresikan oleh sel  $\beta$  dari pulau Langerhans. Fungsi insulin adalah untuk mengatur kadar normal glukosa darah<sup>7</sup>. Pada penderita DM yang tidak bisa menghasilkan insulin atau menghasilkan insulin sangat sedikit biasanya digunakan insulin eksogen.

Insulin dapat mengalami interaksi yang dapat meningkatkan atau menurunkan efek dari insulin bila digunakan bersamaan dengan obat-obat tertentu.

Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi 3 jenis, yaitu interaksi farmasetik, interaksi farmakodinamik, dan interaksi farmakokinetik. Interaksi farmasetik terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya menyebabkan inaktivasi obat<sup>8</sup>. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk menghasilkan efek farmakologisnya. Sedangkan interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis atau efek samping yang hampir sama. Interaksi ini dapat terjadi karena kompetisi pada reseptor atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologis yang sama<sup>9</sup>.

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan gambaran tentang interaksi obat antidiabetik injeksi insulin yang terjadi pada pasien yang menerima antidiabetik injeksi insulin dalam peresepannya.

## BAHAN DAN METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan analisis deskriptif yang bersifat retrospektif. Prinsip penelitian ini adalah melihat pola peresepan pada lembar resep pasien DM yang menerima terapi antidiabetik injeksi insulin, menetapkan ada tidaknya interaksi obat dalam peresepan, dan menghitung jumlah dan jenis interaksi obat dalam peresepan.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Software Microsoft Excel*, lembar resep pasien rawat jalan peserta ASKES Rumah Sakit dr. Soedarso Pontianak periode April – Juni 2013 yang mendapat terapi obat antidiabetik injeksi insulin, lembar pengumpul data, jurnal-jurnal penelitian,

literatur buku seperti Stockley's Drug Interaction, MIMS, ISO serta DPHO 2013.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah lembar resep pasien yang terdapat antidiabetik injeksi insulin, dan menerima  $\geq 2$  jenis obat. Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah data resep tidak lengkap, tulisan resep tidak terbaca, dan resep antidiabetik injeksi insulin tunggal. Data-data yang diperoleh diolah menggunakan program *Microsoft Excel* 2007 dan disajikan dalam bentuk tabel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif yaitu suatu metode penelitian yang dilakukan dengan tujuan utama untuk membuat gambaran atau deskripsi tentang suatu keadaan secara objektif, dengan melihat ke masa lampau dalam penelitiannya. Penelitian ini menggunakan data berupa lembar resep pasien rawat jalan peserta ASKES Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak pada periode April – Juni 2013 yang terdapat antidiabetik injeksi insulin. Jumlah resep pasien rawat jalan pererta ASKES Rumah Sakit Dokter Soedarso pada bulan April – Juni 2013 yang menggunakan insulin adalah sebanyak 277 lembar resep. Sebanyak 277 lembar resep yang didapat kemudian diklasifikasikan ke dalam kriteria inklusi dan eksklusi (tabel 3).

**Tabel 3. Pengelompokan Resep Berdasarkan Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria	Jumlah Resep (n=277)	%
Inklusi	240	86,64
Eksklusi	37	13,36

Sebanyak 277 lembar resep yang diperoleh, yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 240 lembar resep (86,64%), sedangkan sebanyak 37 lembar resep (13,36%) memenuhi kriteria eksklusi. Lembar resep yang memenuhi kriteria eksklusi ini disebabkan karena lembar resep merupakan resep antidiabetik injeksi insulin tunggal, sehingga tidak dapat diikutkan dalam penelitian. Sebanyak 240 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengelompokan berdasarkan jumlah obatnya, dimana pembagiannya adalah resep yang menerima  $<5$  jenis obat dan resep yang menerima  $\geq 5$  jenis obat (tabel 4).

**Tabel 4. Pengelompokan Jumlah Resep Berdasarkan Jumlah Obat Dalam Resep**

Jumlah Obat	Jumlah Resep (n=240)	%
<5	90	37,50
$\geq 5$	150	62,50

Hasil pengelompokan diperoleh jumlah resep yang menerima  $<5$  jenis obat sebanyak 90 resep dengan persentase 37,50%, sedangkan jumlah resep pasien yang menerima  $\geq 5$  jenis obat lebih besar yaitu sebanyak 150 resep dengan persentase 62,50%. Kejadian polifarmasi yang cukup tinggi diatas 50 % pada hasil penelitian perlu mendapat perhatian farmasis. Apabila mengacu pada tujuan utama pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) untuk meminimalkan resiko pada pasien, maka memeriksa adanya interaksi obat pada pengobatan pasien merupakan salah satu tugas utama farmasis<sup>10</sup>.

Lembar resep yang diperoleh kemudian dianalisa untuk mengetahui ada tidaknya potensi interaksi obat yang terjadi. Gambaran umum kejadian potensi interaksi antidiabetik injeksi insulin secara keseluruhan ditunjukkan pada tabel 5.

**Tabel 5. Jumlah Resep Yang Berpotensi Mengalami Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin**

Kriteria Subjek	Resep yang Berinteraksi (%)	Resep yang Tidak Berinteraksi (%)	(%)
<5 n=90	18 (20)	72 (80)	100
$\geq 5$ n=150	69 (46)	81 (54)	100

Hasil penelitian pada tabel 5 menunjukkan bahwa potensi terjadinya interaksi obat sebanyak 20% (18 dari 90) lembar resep yang menerima  $<5$  jenis obat dan 46% (69 dari 150) lembar resep yang menerima  $\geq 5$  jenis obat. Hal ini menunjukkan bahwa potensi interaksi pada lembar resep yang menerima  $\geq 5$  jenis obat lebih banyak jika dibandingkan dengan interaksi pada lembar resep yang menerima  $<5$  jenis obat. Hal ini dikarenakan pada lembar resep yang menerima lebih banyak obat maka akan semakin banyak potensi terjadinya interaksi obat. Penggunaan atau lebih obat pada waktu yang sama atau hampir bersamaan dapat meningkatkan atau menurunkan efek suatu obat. Semakin banyak jumlah obat dalam satu resep maka

kemungkinan untuk terjadinya interaksi akan semakin besar. Sebuah survei yang dilaporkan pada tahun 1977 mengenai polifarmasi pada penderita yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa insiden efek samping pada penderita yang mendapat 0-5 macam obat adalah 3,5%, sedangkan yang mendapat 16-20 macam obat adalah 54%. Peningkatan efek samping obat ini diperkirakan akibat terjadinya interaksi obat yang juga semakin meningkat<sup>7</sup>. Survei pada rumah sakit lainnya mengenai efek samping obat pada sebuah rumah sakit diketahui bahwa insiden efek samping terjadi sekitar 7% pada pasien yang menggunakan 6-10 macam obat. Laju efek samping akan meningkat hingga 40% pada pasien yang menggunakan 16-20 macam obat<sup>34</sup>.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari tentang analisis interaksi antidiabetik oral menunjukkan interaksi terjadi sebanyak 29% pada resep dengan kategori jumlah obat sedikit (1-2) jenis obat, dan sebanyak 71% pada resep

dengan kategori jumlah obat banyak ( $\geq 3$ ) jenis obat<sup>35</sup>. Hasil penelitian Mega tentang analisis potensi interaksi obat antidiabetik oral menunjukkan bahwa resep yang mengandung obat  $\geq 5$  jenis obat lebih banyak mengalami interaksi obat dibandingkan resep yang mengandung  $< 5$  jenis obat. Hasil analisis dengan *Risk Estimate* menunjukkan bahwa kasus interaksi obat 6 kali lebih besar pada pasien yang menerima  $\geq 5$  jenis obat dibandingkan dengan pasien yang menerima  $< 5$  jenis obat<sup>33</sup>.

Potensi interaksi obat terjadi sebanyak 18 lembar resep pada resep yang menerima  $< 5$  jenis obat dan 69 lembar resep pada resep yang menerima  $\geq 5$  jenis obat. Sebanyak 87 lembar resep yang berpotensi mengalami interaksi obat tersebut kemudian dilihat jenis obat yang berpotensi mengalami interaksi dengan antidiabetik injeksi insulin. Selain itu juga ditetapkan jenis interaksi yang terjadi dan banyaknya jumlah kasus kejadian interaksi yang terjadi seperti yang ditampilkan pada tabel 6 dan 7 dibawah ini.

**Tabel 6. Jenis – Jenis Obat Yang Berpotensi Mengalami Interaksi Dengan Antidiabetik Injeksi Insulin Pada Pasien Rawat Jalan Peserta ASKES Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak.**

Jenis Obat yang Berpotensi Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Jumlah Kasus	%
Insulin – nifedipin	Farmakokinetik	4	3,74
Insulin – aspirin	Farmakodinamik	32	29,90
Insulin – ramipril	Farmakodinamik	16	14,95
Insulin – lisinopril	Farmakodinamik	4	3,74
Insulin – imidapril	Farmakodinamik	4	3,74
Insulin – klonidin	Farmakodinamik	1	0,93
Insulin – deksametason	Farmakodinamik	6	5,61
Insulin – metil prednisolon	Farmakodinamik	1	0,93
Insulin – fluoksetin	Tidak diketahui	2	1,86
Insulin – furosemid	Tidak diketahui	10	9,35
Insulin – allopurinol	Tidak diketahui	10	9,35
Insulin – amitriptilin	Tidak diketahui	12	11,21
<b>Total</b>		<b>107</b>	<b>100</b>

**Tabel 7. Mekanisme Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Peserta ASKES Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak.**

Mekanisme interaksi	Jumlah	%
Farmasetik	-	-
Farmakokinetik	4	3,74
Farmakodinamik	64	59,81
Tidak diketahui	39	36,45
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 13 jenis obat yang berpotensi mengalami interaksi dengan antidiabetik injeksi insulin, yaitu nifedipin, aspirin, ramipril, lisinopril, imidapril, klonidin, deksametason, metil prednisolon, fluoksetin, furosemid, allopurinol, amitriptilin, dan gemfibrozil. Obat yang paling banyak mengalami interaksi dengan insulin adalah aspirin (29,90%), ramipril (14,95%), dan amitriptilin (11,21%)

(tabel 6). Pada penelitian ini ditemukan 107 kejadian potensi interaksi obat yang dapat terjadi dari 87 lembar resep yang berpotensi mengalami interaksi obat, dengan mekanisme interaksi farmakokinetik sebanyak 3,74%, farmakodinamik sebanyak 59,81%, dan tidak diketahui sebanyak 36,45% (tabel 7).

Mekanisme interaksi obat terbagi menjadi tiga jenis, yaitu interaksi farmasetik, interaksi farmakokinetik, dan interaksi farmakodinamik. Interaksi farmasetik terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Interaksi farmasetik ini menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna, bau dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat<sup>7</sup>. Oleh karena itu interaksi ini tidak bisa teridentifikasi berdasarkan pengamatan pada resep saja. Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari obat lainnya. Sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis atau efek samping yang hampir sama<sup>7,22</sup>.

Berdasarkan data resep yang diambil dalam penelitian hanya dapat teridentifikasi sebagai interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Selain itu karena keterbatasan informasi yang didapat melalui resep, sediaan tidak diubah atau dicampur menjadi bentuk sediaan baru menyebabkan diambil kesimpulan bahwa interaksi farmasetik tidak terjadi. Jenis interaksi farmakodinamik paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Interaksi farmakodinamik merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik. Berbeda dengan interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena penggolongan obat memang berdasarkan persamaan efek farmakodinamiknya<sup>7</sup>. Interaksi ini biasanya dapat diprediksi dari pengetahuan tentang farmakologi obat-obat yang berinteraksi<sup>22</sup>.

Interaksi farmakokinetik yang ditemukan dalam penelitian ini adalah interaksi antara insulin dengan nifedipin. Nifedipin merupakan salah satu golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) yang sering kali diresepkan untuk mengatasi gangguan

kardiovaskular, baik penyakit jantung koroner maupun hipertensi. Interaksi antara insulin dan nifedipin menyebabkan peningkatan absorpsi insulin subkutan sebanyak 50%<sup>34</sup>. Peningkatan absorpsi insulin secara subkutan akan meningkatkan kadar insulin dalam darah (Cmax dan AUC). Peningkatan kadar insulin dalam darah mengakibatkan peningkatan efek insulin yang memungkinkan terjadinya hipoglikemia. Penggunaan nifedipin pada pasien DM yang menerima insulin harus ditinjau kembali dosis yang diberikan kepada pasien agar tidak terjadi interaksi obat, atau disarankan mengganti nifedipin dengan obat golongan CCB yang lainnya, misalnya amlodipin<sup>34</sup>. Alasan penggantian nifedipin dengan amlodipin ini dikarenakan amlodipin tidak mengalami interaksi bila digunakan bersamaan dengan insulin.

Interaksi farmakodinamik yang terjadi pada penelitian ini antara lain adalah interaksi antara insulin dengan aspirin, ACE inhibitor (ramipril, lisinopril, imidapril), klonidin, dan kortikosteroid (deksametason, metil prednisolon). Interaksi farmakodinamik yang terjadi pada penelitian dapat bersifat sinergis atau antagonis. Interaksi farmakodinamik yang bersifat sinergis dalam penelitian ini adalah interaksi antara insulin dengan aspirin dan ACE inhibitor, sedangkan interaksi farmakodinamik yang bersifat antagonis dalam penelitian ini adalah interaksi antara insulin dengan klonidin dan kortikosteroid (deksametason dan metil prednisolon).

Interaksi antara insulin dengan aspirin yang merupakan golongan salisilat merupakan interaksi farmakodinamik yang bersifat aditif, yaitu meningkatkan efek dari insulin sehingga memungkinkan terjadinya efek hipoglikemia<sup>34</sup>. Sebuah studi mengatakan bahwa interaksi antara insulin dengan aspirin ini disebabkan adanya inhibisi prostaglandin yang merupakan prekursor glukagon. Akibat adanya inhibisi prostaglandin di mukosa gastrointestinal yang menyebabkan iritasi mukosa gastrointestinal. Iritasi mukosa gastrointestinal secara tidak langsung menyebabkan produksi glukagon tidak terjadi. Bila kadar glukagon terus-terusan rendah, tubuh akan memproduksi insulin secara terus-menerus yang akan meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia. Mekanisme ini cukup jelas untuk menerangkan interaksi insulin dengan aspirin bila insulin digunakan pada pasien DM tipe II yang dibantu atau tidak dibantu oleh antidiabetik oral untuk

meningkatkan efikasi terapi kontrol glukosa. Hal ini dikarenakan pada DM tipe II, sel  $\beta$  pankreas masih bisa memproduksi insulin<sup>36</sup>.

Aspirin banyak digunakan sebagai analgetik maupun antiplatelet. Umumnya aspirin diberikan sebagai antiplatelet pada pasien diabetes yang mengalami kelebihan berat badan. Kelebihan berat badan memicu penumpukan lemak di pembuluh darah yang membentuk plak dan dikenal sebagai aterosklerosis. Aspirin disini bekerja dengan cara menghambat agregasi platelet sehingga mengurangi atau mencegah penumpukan lemak yang nantinya akan beresiko bagi kesehatan jantung. Aspirin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin sehingga resiko hipoglikemia pada pasien dapat meningkat. Hal ini terjadi pada penggunaan aspirin dalam dosis besar. Oleh karena itu pengaturan dosis harus diperhatikan pada pasien DM yang menerima insulin dan aspirin. Untuk penggunaan aspirin sebagai analgetik dapat diganti dengan analgetik lain yang tidak berinteraksi dengan insulin, misalnya parasetamol.

Interaksi antara insulin dengan ACE inhibitor (ramipril, lisinopril dan imidapril) bersifat aditif yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga berpotensi menyebabkan hipoglikemia, terutama pada pasien DM tipe II<sup>36</sup>. Sedangkan pada pasien DM tipe I kurang atau bahkan tidak berefek karena pada pasien DM tipe I tidak terjadi gangguan pada sensitivitas insulin melainkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas<sup>34</sup>. Walaupun ACE inhibitor merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan hipertensi pada pasien DM dikarenakan efektivitas ACE inhibitor yang dapat melindungi ginjal sehingga akan mengurangi resiko terjadinya nefropati diabetik, obat ini harus diberikan perhatian karena dapat berinteraksi dengan insulin dan obat-obat antidiabetik oral lainnya<sup>36</sup>. Penanganan interaksi obat ini dapat dilakukan dengan cara pengaturan dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien.

Interaksi antara insulin dengan klonidin menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Klonidin merupakan salah satu obat yang sering

digunakan dalam terapi gangguan kardiovaskular, sama halnya dengan ACE inhibitor dan CCB. Seringnya pasien DM yang mendapat terapi gangguan kardiovaskular dikarenakan komplikasi yang sering dialami oleh pasien DM, baik itu komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Komplikasi makrovaskular inilah yang merupakan gangguan kardiovaskular. Interaksi antara insulin dengan klonidin disebabkan oleh inhibisi pelepasan katekolamin yang menyebabkan penurunan influk ion kalsium sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon yang berakibat peningkatan kadar glukosa darah<sup>34</sup>. Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis yang diberikan dan waktu pemberian yang tepat, serta dimonitoring secara teratur untuk melihat efek samping yang terjadi. Apabila terjadi interaksi sebaiknya penggunaan klonidin diganti dengan antihipertensi lain yang lebih aman jika diberikan bersamaan dengan insulin, misalnya amlodipin.

Interaksi antara insulin dengan kortikosteroid disebabkan karena kortikosteroid memiliki efek peningkatan resistensi insulin, pengeluaran glukosa hepatis dan menghambat masukan glukosa ke dalam sel, baik sel otot maupun jaringan adiposa yang mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia). Hal ini berlawanan dengan efek insulin yang meningkatkan masukan glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa yang menyebabkan kadar glukosa darah menurun (hipoglikemia). Penggunaan kortikosteroid secara oral maupun intraartikular sering digunakan pada pasien DM yang juga mengalami osteoarthritis atau rheumatoid arthritis sebagai antiinflamasi. Pada pasien DM sering kali mengalami komplikasi osteoarthritis terutama pada pasien DM tipe II yang memiliki kelebihan berat badan (obesitas). Karena keadaan pasien yang obesitas, sendi tidak mampu menopang badan maka terjadilah osteoarthritis. Osteoarthritis terjadi karena bantalan tulang rawan yang menipis secara terus-menerus, sehingga terjadi pergesekan antara tulang rawan yang menyebabkan nyeri dan persendian menjadi bengkak<sup>37</sup>. Untuk menghindari terjadinya interaksi pada penggunaan insulin dan kortikosteroid dapat dilakukan pengaturan dosis yang sesuai dan waktu pemberian obat yang tepat

Beberapa peresepan juga memiliki interaksi, tetapi tidak diketahui interaksi tersebut terjadi secara farmakokinetik atau farmakodinamik. Interaksi ini terjadi sebanyak 36,45% (36 dari 107 interaksi). Interaksi pertama adalah interaksi antara insulin dengan fluoksetin. Fluoksetin merupakan salah satu obat golongan *Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) yang bekerja dengan cara menghambat reuptake serotonin di presinaps sehingga akan memperpanjang aksi serotonin di saraf. Obat ini sering digunakan pada pengobatan penyakit tertentu yang mengalami kekurangan serotonin, misalnya depresi. SSRI bersifat selektif sehingga tidak mempengaruhi bagian lain, yaitu kardiovaskular. Mekanisme secara pasti mengenai interaksi SSRI (fluoksetin) dengan insulin belum diketahui, tetapi beberapa studi mengatakan interaksi ini menyebabkan penurunan berat badan yang signifikan, penurunan kadar glukosa dalam darah dan mengurangi dosis insulin yang digunakan<sup>34</sup>. Dilihat dari efek penurunan berat badan yang signifikan pada penggunaan bersamaan ini dapat disebabkan karena efek samping SSRI yang menyebabkan penurunan nafsu makan sehingga menyebabkan penurunan berat badan. Oleh karena SSRI menyebabkan penurunan dosis insulin, maka perlu dilakukan pengaturan dosis ulang bila insulin diberikan atau dikombinasikan dengan SSRI. Bila tidak diatur ulang penggunaan bersamaan ini dapat memicu terjadinya hipoglikemia.

Interaksi berikutnya yang belum diketahui dengan pasti jenis interaksinya adalah interaksi antara insulin dengan furosemid. Furosemid merupakan salah satu obat golongan diuretik loop yang biasa digunakan untuk gangguan kardiovaskular, seperti hipertensi dan udem. Diuretik digunakan sebagai terapi lini kedua pada hipertensi dengan penyakit DM yang dikombinasikan dengan ACE inhibitor atau *Angiotensin II Reseptor Blocker* (ARB). Selain itu, obat tersebut sering digunakan untuk udem yang sering terjadi pada pasien ginjal ataupun hipertensi. Hal ini dikarenakan obat ini bekerja dengan cara meningkatkan pengeluaran cairan didalam tubuh melalui air seni. Pengeluaran cairan meningkat disebabkan karena penghambatan reabropsi Na dan air di ginjal<sup>36</sup>. Mekanisme interaksi antara insulin dan furosemid belum diketahui secara pasti, salah satu literatur menyatakan efek samping dari

diuretik loop dan diuretik tiazid adalah hiperglikemia. Hiperglikemia terjadi karena diuretik dapat menyebabkan toleransi glukosa. Hal ini lah yang mungkin menyebabkan interaksi antara furosemid dengan insulin sehingga perlu dilakukan monitoring kadar glukosa dalam darah secara rutin. Bila kadar glukosa darah meningkat dengan dosis penggunaan insulin yang biasanya, maka peningkatan dosis insulin diperlukan. Tetapi, beberapa studi menyatakan bahwa belum ada bukti-bukti yang relevan terkait dengan interaksi ini yang terjadi secara klinis sehingga interaksi ini masih harus diwaspadai saja<sup>34</sup>.

Interaksi antara insulin dengan allopurinol menyebabkan peningkatan toleransi glukosa yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Hal tersebut terjadi pada pasien DM tipe II yang mendapat terapi insulin pada saat terapi allopurinol dihentikan. Namun mekanisme dan tipe interaksi yang terjadi tidak diketahui secara pasti<sup>34</sup>. Pada kasus DM sering diikuti gangguan atau sindrom metabolik lainnya, salah satunya adalah hiperurisemia. Korelasi antara hiperurisemia dan DM dinyatakan dalam sebuah studi yang menyatakan hiperurisemia meningkatkan terjadinya resiko DM yang disebabkan hiperinsulinemia dan begitu sebaliknya. Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat pada ginjal dan meningkatkan produksi xantin oksidase yang berperan dalam konversi hipoxantin menjadi xantin yang selanjutnya akan diubah menjadi asam urat. Penggunaan obat-obat antigout dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah sehingga akan memperbaiki kadar glukosa dalam darah<sup>38</sup>. Oleh karena itu, penghentian mendadak obat tersebut dapat menyebabkan hiperglikemia. Untuk menghindari hiperglikemia, disarankan saat akan menghentikan penggunaan allopurinol dilakukan secara perlahan dengan menurunkan dosis secara bertahap.

Amitriptilin adalah salah satu golongan antidepresan trisiklik. Obat ini merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengobati depresi dan ansietas. Interaksi antara insulin dan amitriptilin serta antidepresan trisiklik lainnya memang jarang ditemukan tetapi pernah dilaporkan dapat menyebabkan hipoglikemia dengan mekanisme yang tidak diketahui secara jelas. Seorang pasien yang menerima insulin mengalami gelisah dan hipoglikemia ketika

mengkonsumsi amitriptilin sebelum tidur<sup>34</sup>. Penanganan interaksi keduanya dapat dilakukan dengan mengatur ulang dosis yang diberikan atau mengatur waktu pemberian insulin dan amitriptilin. Apabila amitriptilin digunakan malam hari sebelum tidur makan insulin dapat digunakan pada pagi hari.

Obat lain yang berpotensi berinteraksi dengan insulin adalah gemfibrozil yang merupakan salah satu golongan fibrat. Obat tersebut digunakan untuk terapi gangguan metabolisme, yaitu hiperlipidemia. Hiperlipidemia memiliki korelasi dengan DM terutama pada pasien yang mengalami kelebihan berat badan (obesitas). Hal ini dinyatakan oleh studi literatur yang mengatakan bahwa resistensi insulin yang terjadi pada DM tipe II dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar LDL sehingga terjadi hipertrigliserida yang merupakan salah satu kelainan metabolisme lemak. Pemilihan terapi fibrat sebagai agen antihiperlipidemia merupakan pilihan yang tepat, dilihat dari efeknya terhadap penurunan trigliserida dan peningkatan kadar HDL<sup>39</sup>.

Interaksi antara insulin dan gemfibrozil menyebabkan hipoglikemia. Walaupun jenis interaksinya belum diketahui, tetapi beberapa studi mengatakan penggunaan obat antidiabetik oral (sulfonilurea) berinteraksi dengan gemfibrozil dengan mekanisme farmakokinetik. Gemfibrozil akan berikatan lebih kuat dengan protein plasma sehingga sulfonilurea bebas akan lebih banyak. Semakin banyak sulfonilurea didalam darah makan semakin banyak kemungkinan gemfibrozil berikatan dengan reseptor sehingga meningkatkan kemungkinan hipoglikemia. Selain itu, gemfibrozil menurunkan eksresi sulfonilurea di ginjal sehingga kadar sulfonilurea dalam darah tinggi dan menyebabkan kemungkinan terjadinya hipoglikemia. Diketahui pula, gemfibrozil merupakan salah obat yang menghambat enzim CYP450 dengan isoenzim CYP2C8. Dimana obat-obat antidiabetik oral dimetabolisme dengan enzim ini, oleh karena itu obat-obat tersebut tidak dapat dimetabolisme dan kadar didalam darahnya tetap tinggi<sup>34</sup>. Hal yang sama mungkin saja terjadi pada interaksi insulin dengan gemfibrozil sehingga dapat menyebabkan hipoglikemia, tetapi secara pasti mekanismenya belum diketahui. Penggunaan

kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis dan waktu pemberiannya agar tidak terjadi reaksi yang tidak diinginkan.

Berdasarkan penelitian obat yang paling berpotensi mengalami interaksi dengan antidiabetik injeksi insulin pada peresepan pasien rawat jalan ASKES Rumah Sakit Dokter Soedarso adalah aspirin dengan angka kejadian sekitar 29,90% (tabel 6) dari total kejadian interaksi obat. Hal ini menunjukkan penggunaan insulin dengan aspirin banyak digunakan secara klinis. Aspirin banyak digunakan sebagai analgetik maupun antiplatelet. Aspirin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin sehingga resiko hipoglikemia pada pasien dapat meningkat. Penggunaan aspirin pada penderita DM yang menerima terapi insulin harus dimonitoring secara rutin kadar glukosa dalam darahnya.

Potensi interaksi yang terjadi pada penggunaan insulin dan obat-obatan tersebut sebenarnya dapat dihindari sehingga efek yang tidak diinginkan dapat dicegah. Penggunaan obat-obatan yang berpotensi mengalami interaksi harus diperhatikan beberapa hal antara lain dosis yang diberikan, waktu pemberian, bentuk sediaan, dan pemantauan hasil ataupun perubahan hasil terapi. Dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien karena untuk kasus tertentu pasien dapat mengalami hipoglikemia akut sehingga menyebabkan pasien menjadi lemah atau pingsan. Penyesuaian dosis ini harus memperhatikan kadar gula darah pasien sebelum diberikan terapi obat tersebut. Selain itu waktu pemberian obat juga harus diperhatikan. Waktu pemberian ini berkaitan dengan dosis yang telah disesuaikan tersebut sehingga bisa ditentukan jenis insulin apa yang akan diberikan kepada pasien. Penyesuaian dosis yang telah diberikan kepada pasien juga harus disertai dengan pemantauan kadar gula darah pasien tersebut. Pemantauan ini bertujuan agar dokter dan pasien mengetahui hasil terapi obat yang berkaitan dengan dosis yang akan diberikan selanjutnya oleh dokter serta melihat kondisi pasien mengenai penyakit diabetesnya maupun penyakit lain yang menyertainya.

## KESIMPULAN

1. Terdapat potensi interaksi obat dalam peresepan pasien rawat jalan ASKES di Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak

- periode April – Juni 2013 yang menerima antidiabetik injeksi insulin.
2. Jumlah potensi interaksi antidiabetik injeksi insulin untuk kategori resep yang menerima <5 jenis obat adalah 20% (18 dari 90 lembar resep) dan kategori resep yang menerima ≥5 jenis obat 46% (69 dari 150 lembar resep).
  3. Terdapat 2 jenis mekanisme interaksi obat pada peresepan, yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik. Jenis interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi farmakodinamik yaitu sebanyak 59,81%. Dan obat yang paling berpotensi mengalami interaksi dengan insulin adalah aspirin dengan angka kejadian sebanyak 29,90%.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Wild, S., 2004. *Global Prevalence of Diabetes-Estimates for the year 2000 and Projection for 2030*. Diabetes Care. Number 5. Volume 27.
2. Heydari, 2010, *Chronic Complication of Diabetes Mellitus in Newly Diagnosed Patients*, International Journal of Diabetes Mellitus 2, Elsevier, 61-63.
3. Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo, Hal : 693.
4. Departemen Kesehatan. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*.
5. Sinaga, E. 2008. *Interaksi antara Beberapa Obat*. Jakarta: Sumber Replubika.
6. Hariantoro dkk. 2006. *Hubungan Antara Kualifikasi Dokter dengan Kerasionalan Penulisan Resep Obat Oral Kardiovaskuler Pasien Dewasa Ditinjau dari Sudut Pandang Interaksi Obat (Studi kasus di Apotek "x" Jakarta Timur. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. III, No.2, 66 – 77.*
7. Wilcox, Gisela. *Insulin and Insulin Resistance*. 2005. Clin Biochem Rev. 2005 May; 26(2): 19–39
8. Setiawati, A. 2007. *Interaksi obat*, dalam *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Gaya Baru.
9. BNF. 2009. *British National Formulary*. UK. BMJ Group.
10. Ditjen Bina Farmasi dan Alkes. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
11. Baxter, Karen. 2008. *Stockley's Drug Interaction*. 8<sup>th</sup> Edition. London: The Pharmaceutical Press.
12. Sari, dkk. 2008. *Analisis Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit X Depok*. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 4 No. 1 Januari 2008: 8 – 14.
13. Saseen, Joseph.J. and Carter, Barry.L. 2005. *Hypertension*, dalam *Pharmacotherapy Handbook*. Sixth edition. The Mc. Graw Hill Company. USA.
14. Lansang, M.C. and Hustak, L.C. 2011. *Glucocorticoid Induced Diabetes and Adrenal Suppression: How to Detect and Manage Them*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Volume 78. Nomor 11