



**SIMPOSIUM NASIONAL KESEHATAN
TERAPI INSULIN PADA DIABETES MELLITUS**

Oleh :
dr. Ali Santoso, Sp.PD

dalam Seminar Sehari dan Rapat Pleno diperluas IDI cabang Jember, 31 Mei 2014

**Fakultas Kedokteran
Universitas Jember
2014**

TERAPI INSULIN PADA DIABETES MELLITUS

Ali Santosa ,dr., Sp.PD

Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
RSUD dr. Soebandi Jember

dalam Seminar Sehari dan Rapat Pleno diperluas IDI cabang Jember, 31 Mei 2014

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit menahun yang ditandai oleh kadar gula darah yang tinggi dan gangguan metabolisme pada umumnya, yang pada perjalanannya bila tidak dikendalikan dengan baik akan menimbulkan berbagai komplikasi baik yang akut maupun yang menahun. Kelainan dasar dari penyakit ini ialah kekurangan hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas, yaitu kekurangan jumlah dan atau dalam kerjanya. Jumlah penderita di seluruh dunia tahun 1998 yaitu \pm 150 juta, tahun 2000 yaitu \pm 175,4 juta diperkirakan tahun 2010 yaitu \pm 279 juta.

Berdasarkan Riskesdas 2007, Prevalensi penyakit DM di Indonesia berdasarkan diagnosis oleh tenaga kesehatan adalah 0,7% sedangkan prevalensi DM (D/G) sebesar 1,1%. Data ini menunjukkan cakupan diagnosis DM oleh tenaga kesehatan mencapai 63,6%, lebih tinggi dibandingkan cakupan penyakit asma maupun penyakit jantung. Prevalensi nasional Penyakit Diabetes Melitus adalah 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit progresif dengan karakteristik peningkatan HbA1C dan penurunan fungsi sel beta pankreas. Epidemio DMT2 yang makin meluas dan pengakuan bahwa pencapaian glukosa darah sesuai target secara substansial dapat mengurangi angka morbiditas membuat pengendalian glukosa yang efektif menjadi prioritas utama dalam

manajemen DMT2. Seiring meningkatnya angka kejadian DMT2, terutama pada orang berusia relatif muda dan kemungkinan usia hidup masih panjang, maka semakin banyak pasien DMT2 dengan defisiensi insulin. Pada kasus-kasus tersebut, akan dibutuhkan insulin dalam penatalaksanaannya.

Mempertahankan glukosa darah sedekat mungkin dengan kisaran nilai normal telah terbukti bermanfaat dalam menurunkan kejadian komplikasi mikrovaskular berupa retinopati, nefropati dan neuropati, baik pada DM tipe 1 maupun tipe 2. Manajemen hiperglikemia secara intensif dengan menurunkan kadar HbA1C juga telah terbukti bermanfaat mencegah kejadian kardiovaskular pada DM tipe 1, namun studi-studi lain gagal membuktikan manfaat tersebut terhadap kejadian kardiovaskular pada DM tipe 2. Walaupun upaya mempertahankan kadar glukosa darah dapat mengurangi risiko berbagai komplikasi diabetes, hal tersebut sulit dicapai dengan peningkatan dosis obat-obat hipoglikemik oral seperti metformin, sulfonilurea dan tiazolidinedion. Kebanyakan pasien pada akhirnya akan memerlukan insulin, yang biasanya ditambahkan bila pengendalian glukosa darah dengan obat-obat oral tersebut belum optimal.

Penemuan insulin lebih dari 80 tahun yang lalu merupakan salah satu penemuan terbesar dalam dunia kedokteran pada abad ke-20. Saat ini, penggunaan insulin mengalami kemajuan yang pesat. Beberapa kemajuan itu antara lain dalam hal jumlah penggunaan insulin per pasien, perbaikan mutu insulin, dan cara penggunaan insulin. Penemuan insulin dimulai dari jenis yang belum dapat dibuat dengan murni, kemudian insulin manusia yang dibuat dengan rekayasa genetika, sampai insulin analog dengan farmakokinetik menyerupai insulin endogen.

Keuntungan yang mendasar dari penggunaan insulin dibandingkan obat antidiabetik oral dalam pengobatan diabetes melitus adalah insulin terdapat di dalam tubuh secara alamiah. Selain itu, pengobatan dengan insulin dapat diberikan sesuai dengan pola sekresi insulin endogen. Sementara itu, kendala utama dalam penggunaan insulin adalah pemakaiannya dengan cara menyuntik dan harganya yang relatif mahal. Namun demikian, para ahli dan peneliti terus mengusahakan penemuan sediaan insulin dalam bentuk bukan suntikan, seperti

inhalan sampai bentuk oral agar penggunaannya dapat lebih sederhana dan menyenangkan bagi para pasien.

FARMAKOKINETIK OBAT INSULIN

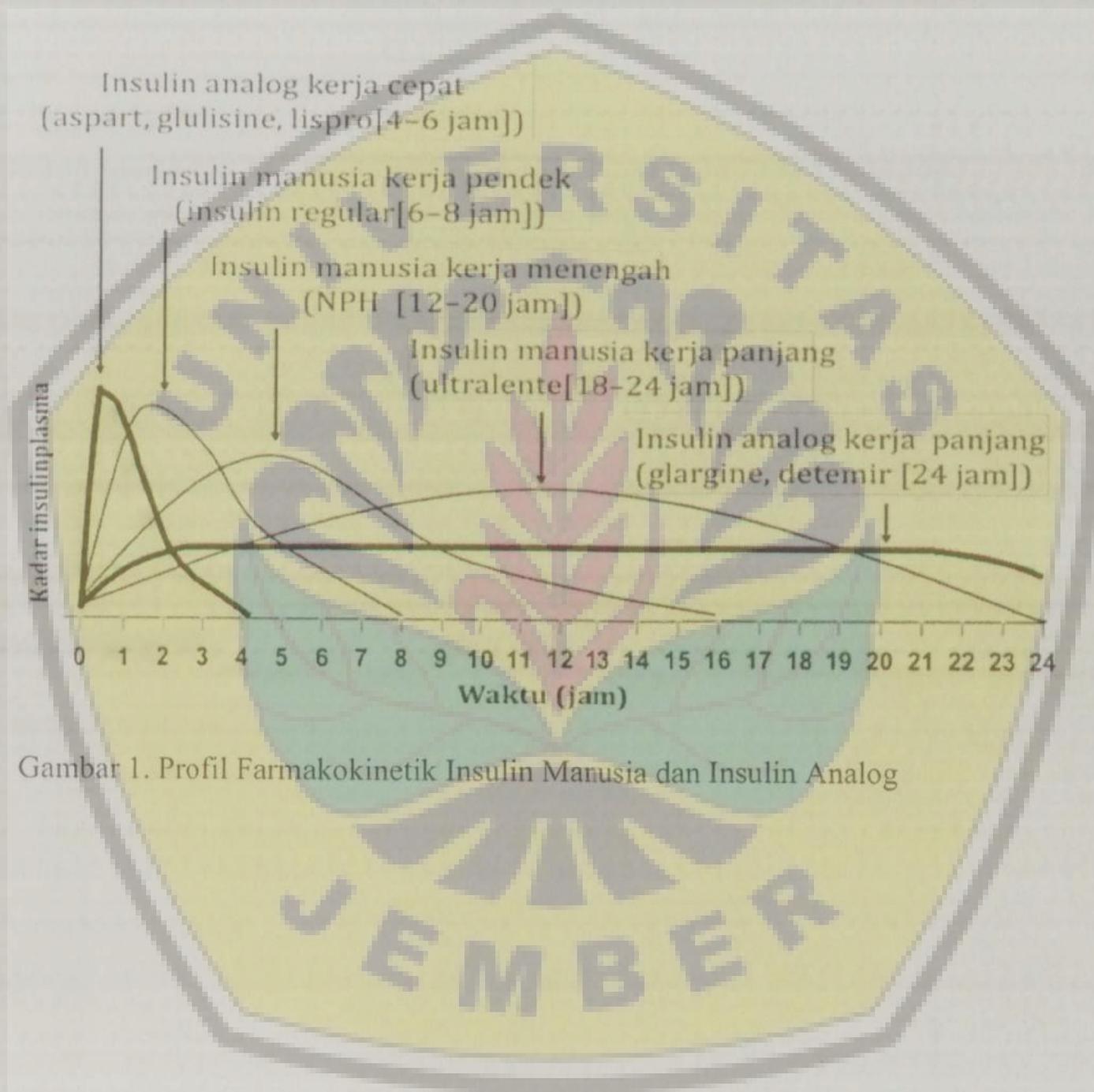
Insulin merupakan obat tertua yang digunakan untuk pengobatan diabetes, yakni sejak tahun 1922. Insulin juga merupakan tonggak sejarah yang amat fenomenal dalam bidang kedokteran. Awalnya insulin dibuat dari ekstrak binatang, seperti babi dan sapi. Kemudian dengan kemajuan teknologi berhasil dibuat insulin manusia dengan teknologi rekayasa genetik yang kemudian dipasarkan pada tahun 1980-an. Seiring perjalanan waktu, insulin sebagai terapi terus dikembangkan dengan harapan kerjanya dapat menyerupai insulin endogen. Sehingga pada pertengahan tahun 1990-an diperkenalkan insulin analog pertama dengan kerja cepat.

Saat ini di pasaran tersedia berbagai jenis insulin. Ditinjau dari asalnya, terdapat insulin manusia dan insulin analog (sudah direkayasa dengan kerja yang lebih baik dari insulin manusia) Sedangkan bila ditinjau dari segi kerjanya terdapat insulin kerja pendek (insulin manusia) atau cepat (insulin analog), kerja menengah (insulin manusia), dan kerja panjang (insulin analog).

Insulin kerja pendek atau cepat sering disebut dengan insulin prandial karena digunakan untuk menurunkan glukosa darah setelah makan, sedangkan insulin kerja menengah dan panjang sering disebut insulin basal karena digunakan untuk menurunkan glukosa darah dalam keadaan puasa dan sebelum makan. Selain itu di pasaran juga tersedia insulin campuran (premixed). Insulin campuran ini merupakan campuran antara insulin kerja pendek dan kerja menengah (insulin manusia) atau insulin kerja cepat dan kerja menengah (insulin analog). Umumnya campuran tersedia dengan perbandingan tetap antara insulin kerja pendek atau cepat dan kerja menengah (25% : 75% atau 30% : 70%).

Mengenal farmakokinetik setiap insulin yang tersedia adalah wajib bagi dokter dalam praktik sehari-hari. Hal ini bertujuan agar setiap dokter dapat

memanfaatkan insulin dengan baik tanpa efek samping yang serius. Yang perlu diketahui terkait farmakokinetik insulin adalah awal kerja, puncak kerja, dan lama kerja. Sesuai dengan karakteristiknya, setiap insulin dapat dipilih dan digunakan sesuai dengan kebutuhan pasien. Perbandingan farmakokinetik berbagai insulin eksogen dapat dilihat pada Gambar 1. Sedangkan jenis dan profil kerja insulin dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Profil Farmakokinetik Insulin Manusia dan Insulin Analog

Tabel 1. Jenis dan Profil Kerja Insulin

Insulin Manusia atau Insulin Analog	Profil Kerja (jam)	
	Awal	Puncak
Kerja cepat (insulin analog)		
Insulin lispro (Humalog)	0,2-0,5	0,5-2
Insulin aspart (Novorapid)	0,2-0,5	0,5-2
Insulin glulisin (Apidra)	0,2-0,5	0,5-2
Kerja pendek (insulin manusia, insulin reguler)		
Humulin R	0,5-1	0,5-1
Actrapid		
Kerja menengah (insulin manusia, NPH)		
Humulin N	1,5-4	4-10
Insulatard		
Kerja panjang (<i>long-acting insulin analog</i>)		
Insulin glargine (Lantus)	1-3	Hampir tanpa puncak
Insulin detemir (Levemir)		
Campuran (<i>premixed</i> , insulin manusia)		
70/30 Humulin (70% NPH, 30% reguler)	0,5-1	3-12
70/30 Mixtard (70% NPH, 30% reguler)		
Campuran (<i>premixed</i> , insulin analog)		
75/25 Humalog (75% NPL, 25% lispro)	0,2-0,5	1-4
70/30 Novomix (70% protamine aspart, 30% aspart)	0,2-0,5	1-4

NPH, neutral protamine Hagedorn; NPL, neutral protamine lispro. Dimodifikasi dari Mooradian et al. Ann Intern Med 2006; 145: 125-34. Nama obat disesuaikan dengan yang tersedia di Indonesia

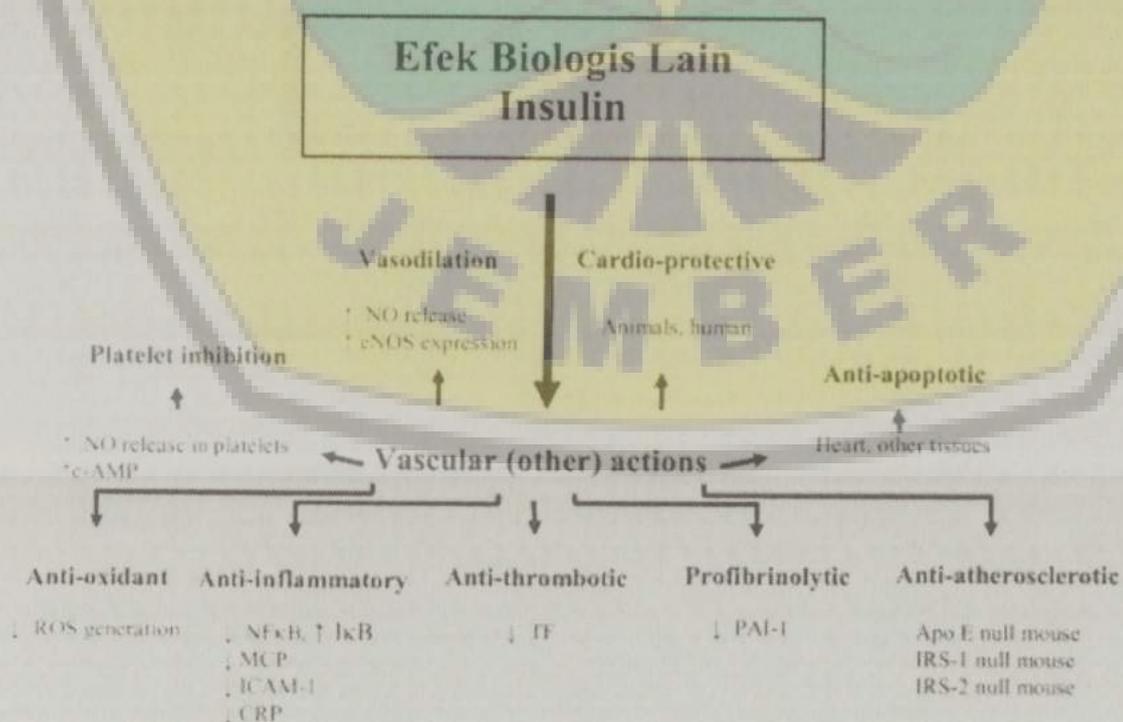
EFEK INSULIN DAN MANFAAT TERAPI INSULIN

EFEK INSULIN

Sudah lama diketahui bahwa insulin mempunyai efek metabolic terhadap metabolisme karbohidrat, lipid dan protein. Secara umum insulin bersifat anabolik, yang diantaranya berfungsi untuk memasukkan glukosa kedalam sel dan mencegah pelepasan glukosa oleh hati, mencegah lipolisis, dan meningkatkan sintesis protein. Kini, insulin tidak saja dikenal mempunyai efek metabolisme seperti diatas, namun juga terlibat dalam berbagai efek di dalam tubuh.

Insulin mempunyai efek anti inflamasi dengan menekan faktor transkripsi pro inflamasi seperti nuclear factor (NF)- κ B, Egr-1, dan activating protein-1 (AP-1). Di dalam tubuh, insulin menekan NF- κ B binding activity, terbentuknya spesies oksigen reaktif, kadar intercellular adhesion molecule-1 dan monocyte chemoattract protein-1, matrix metalloproteinase-9, tissue factor (TF), PAI-1, interleukin (IL)-1 β , IL-6, macrophage migration inhibition factor (MIF), dan tumor necrosis factor (TNF)- α .

Disamping itu, insulin juga mempunyai efek anti apoptosis, protektif terhadap jantung. Efek insulin yang lain dan manfaat pemberian insulin dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Efek Biologis Insulin

MANFAAT TERAPI INSULIN

Berdasarkan berbagai hasil uji klinik terbukti bahwa terapi insulin dapat memperbaiki luaran klinik pada pasien dengan hiperglikemia. Hal ini dapat dimengerti karena insulin, disamping dapat memperbaiki status metabolic terutama perbaikan kadar glukosa darah, juga mempunyai efek lain yang menguntungkan bagi pasien, seperti diuraikan diatas.

Infus insulin (glukosa-insulin-kalium) terbukti dapat memperbaiki luaran klinik pasien gawat yang dirawat di ruang terapi intensif akibat penyakit jantung atau stroke. Hal ini terutama disebabkan oleh penurunan angka kejadian gagal organ multiple akibat sepsis. Pada pasien kritis bedah yang dirawat di ruang terapi intensif dengan hiperglikemia juga menunjukkan perbaikan luaran klinik seperti mortalitas dirumah sakit secara keseluruhan, sepsis, gagal ginjal akut yang membutuhkan dialysis atau hemofiltrasi, transfuse sel darah merah, polineuropati, penurunan penggunaan ventilasi mekanis yang berkepanjangan, dan lama perawatan di ruang terapi intensif.

TERAPI INSULIN UNTUK PASIEN DIABETES MELLITUS RAWAT JALAN

INDIKASI TERAPI INSULIN

Diabetes merupakan penyakit yang progresif, dimana tanpa pengelolaan yang baik pasien mudah mendapatkan komplikasi akut dan kronik. Kendali glikemik yang buruk merupakan salah satu penyebab terpenting terjadinya komplikasi. Karenanya dibutuhkan strategi terapi yang lebih agresif agar kendali glikemik yang baik dapat tercapai, baik dengan obat hipoglikemik oral (OHO) atau kombinasi OHO dan insulin (pada pasien DMT2), maupun dengan terapi insulin saja (misalnya pasien DMT1 atau DMT2).

Tabel 2. Indikasi Terapi Insulin

Indikasi Mutlak

DMT1

Indiasi Relatif

Gagal mencapai target dengan penggunaan kombinasi OHO dosis optimal (3-6 bulan)

DMT2 rawat jalan dengan:

Kehamilan

Infeksi paru (tuberkulosis)

Kaki diabetik terinfeksi

Fluktuasi glukosa darah yang tinggi (*brittle*)

Riwayat ketoasidosis berulang

Riwayat pankreotomi

Selain indikasi di atas, terdapat beberapa kondisi tertentu yang memerlukan pemakaian insulin, seperti penyakit hati kronis, gangguan fungsi ginjal, dan terapi steroid dosis tinggi

KONSEP INSULIN BASAL DAN INSULIN PRANDIAL

Pada orang normal, jumlah insulin yang disekresi oleh sel beta (insulin endogen) terutama dipengaruhi oleh keadaan puasa dan makan. Pada keadaan puasa atau sebelum makan, sel beta mensekresi insulin pada kadar tertentu yang hampir sama sepanjang waktu puasa dan sebelum makan. Konsep ini disebut dengan insulin basal, yang bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa atau sebelum makan selalu dalam batas normal (pada orang normal kadar glukosa darah dibawah 100mg/dL). Pada setiap kali makan (makan pagi, makan siang, dan makan malam) ketika glukosa darah naik akibat asupan dari luar, dibutuhkan sejumlah insulin yang disekresikan oleh sel beta secara cepat dalam kadar yang lebih tinggi untuk menekan kadar glukosa darah setelah makan agar tetap dalam batas normal (tidak lebih dari 140 mg/dL). Konsep ini disebut insulin prandial (setelah makan) yang bertujuan untuk mempertahankan kadar glukosa darah setelah makan tetap dalam batas normal.

Pada orang diabetes, baik DMT1 maupun DMT2, terjadi kekurangan baik insulin basal maupun insulin prandial endogen. Berdasarkan konsep ini, sedian

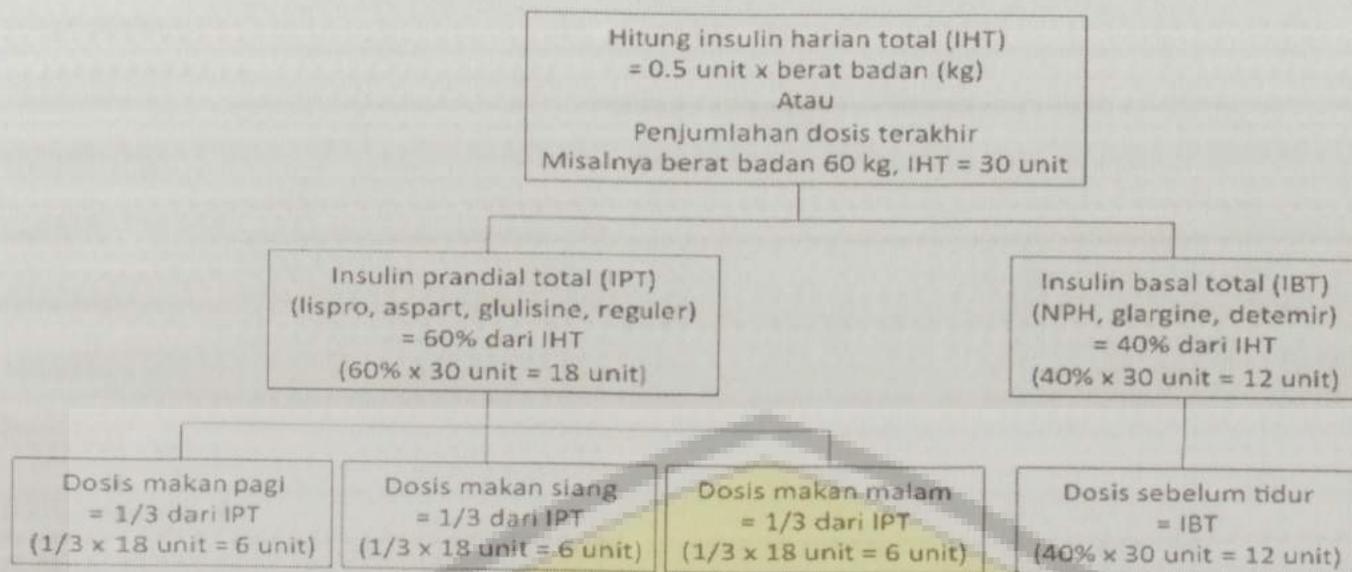
insulin eksogen disesuaikan dengan kebutuhan seperti halnya pada orang normal, yaitu insulin basal (yang bekerja menengah atau panjang) dan insulin prandial (yang bekerja pendek/cepat). Insulin basal eksogen umumnya diberikan sebanyak 1 sampai 2 kali sehari, sedangkan insulin prandial eksogen diberikan setiap kali sebelum makan.

MEMULA DAN ALUR PEMBERIAN TERAPI INSULIN

Diabetes Mellitus Tipe 1

Semua pasien DMT1 diberikan terapi insulin begitu diagnosis ditegakkan. Karena pada pasien ini ditemukan kekurangan insulin secara mutlak, maka seluruh kebutuhan insulin tubuh harus diganti dari luar. Prinsipnya, pada DMT1 terjadi kekurangan insulin endogen baik basal (pada saat puasa atau sebelum makan) maupun prandial (setelah makan); oleh karena itu terapi insulin yang diberikan harus mengandung dua komponen insulin tersebut. Di samping itu, agar sesuai dengan pola sekresi insulin endogen, maka terapi insulin wajib diberikan multiple sesuai dengan jadwal makan. Untuk menurunkan kadar glukosa darah setelah makan digunakan insulin prandial dan untuk mempertahankan kadar glukosa basal digunakan insulin basal.

Pada umumnya, dosis insulin yang diberikan pada pasien DMT1 yang baru adalah 0,5 unit/kgBB/hari. Kemudian dosis insulin harian total berdasarkan perhitungan ini, dibagi menjadi 60% bagian yang diberikan dalam bentuk insulin prandial (selanjutnya dibagi tiga, diberikan sebelum makan pagi, makan siang dan makan malam) dan 40% bagian diberikan dalam bentuk insulin basal pada malam hari. Insulin basal yang bekerja intermediet jika diberikan satu kali sebaiknya diberikan malam hari, namun demikian juga bias diberikan dua kali sehari yaitu pagi dan malam hari. Untuk insulin basal yang bekerja panjang (mendekati 24 jam) dapat juga diberikan pada pagi hari, yang penting waktunya tetap. Contoh perhitungannya terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Memulai terapi insulin injeksi multiple harian pada pasien DM1 (Cheng and Zinman, Joslin Diabetes Mellitus, 2005)

Walaupun ada rejimen baku terapi insulin pada pasien DM1 yaitu dengan tiga kali suntikan insulin prandial sebelum makan dan suntikan insulin basal pada malam hari, namun berbagai variasi rejimen dapat diberikan sesuai dengan kenyamanan dan kebutuhan Kendali glikemik pasien seperti yang dianjurkan oleh Cheng and Zinman (gambar 3). Yang paling prinsip dalam rejimen ini adalah wajib ada insulin prandial dan insulin basal, tidak boleh hanya diberikan salah satu jenis insulin. Dan, tidak dianjurkan memberikan terapi insulin hanya dengan dua kali suntikan, karena amat sulit mencapai kendali glikemik yang baik dengan cara tersebut.

Tabel 3. Berbagai Rejimen Suntikan Insulin multiple pada pasien DM1

Sebelum makan pagi	Sebelum makan siang	Sebelum makan malam	Sebelum tidur
IP	IP	IP	IB
IP + IB	IP	IP	IB
IP + IB	Tanpa insulin	IP	IB
IP + IB	IP + IB	IP + IB	Tanpa insulin

IP = insulin prandial (reguler, lispro, aspart, glulisine); IB = insulin basal (NPH, glargine, detemir).

Cheng and Zinman. Joslin's Diabetes Mellitus, 2005

Diabetes Mellitus Tipe 2

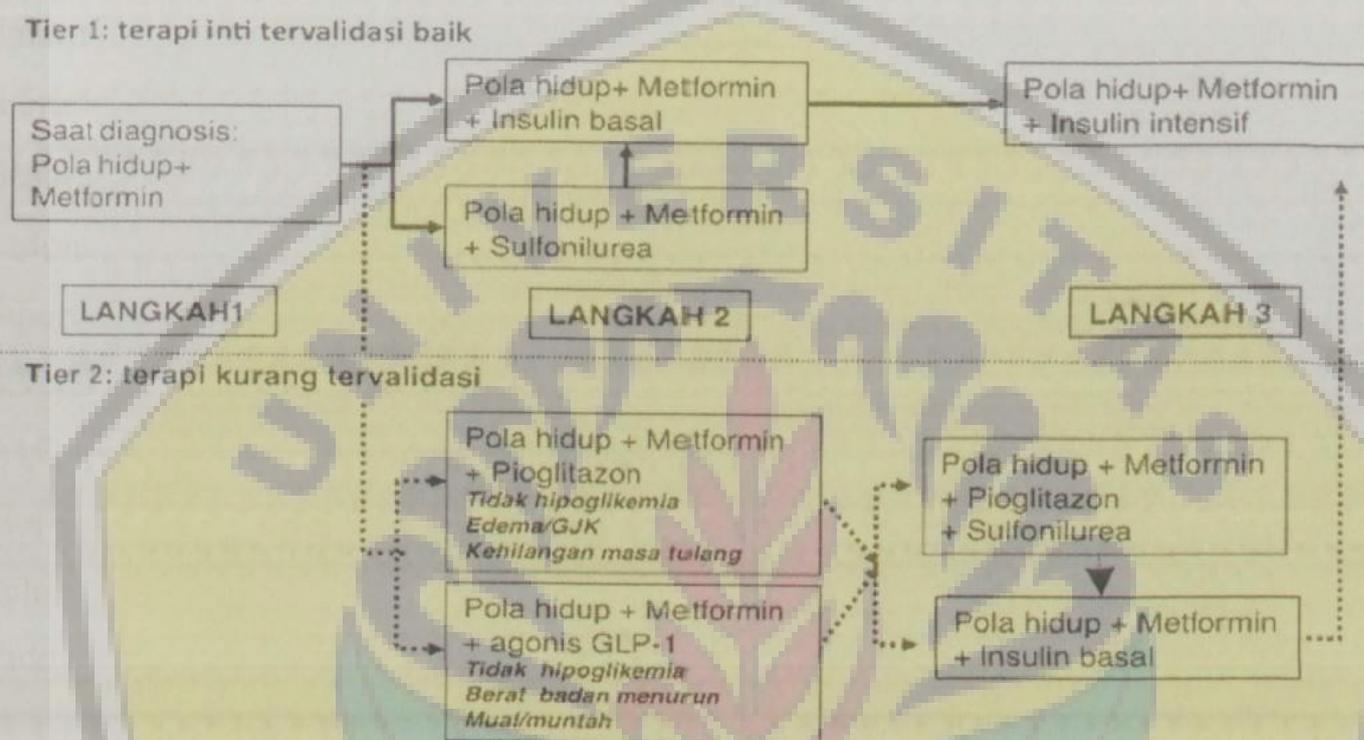
Terapi insulin pada pasien DM2 memang mempunyai kendala tersendiri, baik berasal dari dokternya maupun dari pasiennya. Tersedianya berbagai OHO

juga menjadi salah satu kendala keterlambatan pemberian terapi insulin, walaupun sebenarnya sudah ada indikasi. Meskipun demikian, tidak semua pasien DMT2 membutuhkan insulin. Sangat tergantung derajat glikemik dan kepatuhan pasien dalam melaksanakan prinsip pengelolaan diabetes (perbaikan pola hidup disamping konsumsi obat). Prinsip dasar dari tujuan pengelolaan diabetes adalah sasaran glikemik; karenanya keberhasilan segala bentuk terapi adalah tercapainya kendali glikemik (A1C). Untuk mencapai A1C yang baik, dibutuhkan seni pengobatan untuk mencapai sasaran yang baik dari kadar glukosa darah baik dalam keadaan puasa atau sebelum makan maupun kadar glukosa darah setelah makan.

Pertanyaan tentang "kapan" memulai terapi insulin pada pasien DMT2 memang tidak selalu mudah dijawab. Walaupun demikian, dari hasil berbagai uji klinik paling tidak ada dua asosiasi besar (ADA-EASD, 2009 dan AACE/ACE, 2009) yang telah mengeluarkan kesepakatan yang dapat digunakan sebagai acuan dasar. Berdasarkan kesepakatan ADA-EASD, untuk pasien DMT2 baru wajib diberikan terapi pola hidup dan metformin (Langkah 1). Jika dalam kurun waktu 2-3 bulan sasaran terapi belum tercapai (A1C >7%), maka dapat ditambahkan obat oral yang lain atau ditambah insulin basal (Langkah 2). Dan jika dalam kurun waktu 2-3 bulan berikutnya kendali glikemik belum juga tercapai, maka diberikan terapi insulin intensif (basal-plus/bolus) (Langkah 3) (Gambar 4.). Jika telah memulai dengan terapi insulin intensif, maka obat oral golongan pemicu sekresi insulin (insulin secretagogues) seperti sulfonilurea dan glinid hendaknya dihentikan atau dosisnya dikurangi dan dihentikan kemudian, karena tidak menunjukkan efek sinergistik.

Ada pertimbangan khusus untuk pasien dengan kendali amat buruk disertai katabolisme, misalnya kadar glukosa darah puasa diatas 250mg/dl, kadar glukosa darah acak diatas 300 mg/dl, A1C >10%, atau gejala diabetes yang nyata (poliuria, polidipsia, dan berat badan menurun), maka terapi insulin dengan kombinasi pola hidup merupakan terapi pilihan. Pasien tersebut mungkin DMT1 yang belum dikenal atau DMT2 dengan defisiensi insulin yang berat. Terapi

insulin secara titrasi diberikan sampai sasaran kadar glukosa darah tercapai dengan cepat. Dan setelah gejala-gejala menghilang dan sasaran glukosa darah tercapai, obat oral dapat ditambahkan dan insulin mungkin bias dihentikan. Sedikit variasi seperti yang dianjurkan oleh AACE / ACE dimana terapi insulin untuk pasien DMT2 baru terdiagnosis juga didasarkan atas kendali glikemik (A1C > 9).



GJK = gagal jantung kongestif.

Gambar 4. Algoritme pengelolaan DMT2
(Nathan DM et.al. *Diabetes Care* 2009; 32; 193-203)

CARA PEMBERIAN INSULIN

Cara pemberian insulin yang umum dilakukan adalah dengan semprit insulin (1cc dengan skala 100 unit per cc) dan jarum, pen insulin, atau pompa insulin (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion [CSII]). Beberapa tahun yang lalu penggunaan semprit dengan jarum adalah yang terbanyak digunakan, tetapi kini banyak pasien yang lebih nyaman menggunakan pen insulin. Hal ini karena lebih sederhana dan mudah dalam penggunaannya disamping jarumnya juga lebih kecil sehingga lebih nyaman pada saat diinjeksikan. Penggunaan CSII masih terbatas di Indonesia, karena sangat membutuhkan keterampilan pasien dan

harganya relative mahal. Meskipun demikian, cara ini merupakan cara pemberian yang paling mendekati keadaan fisiologis. Penggunaan peninsulin kini lebih mudah dan nyaman dibandingkan semprit dan jarum. Pengaturan dosisnya lebih akurat, dan bias dibawa kemana-mana dengan mudah.

SASARAN TERAPI

Banyak anjuran yang diajukan oleh berbagai pusat atau asosiasi keahlian dalam hal sasaran kendali glikemik. Apa yang dianjurkan oleh ADA (2010) merupakan salah satu anjuran yang bias digunakan dalam praktik sehari-hari. Sasaran A1C dibawah 7% merupakan sasaran yang memadai untuk pasien di Indonesia. Meskipun demikian, pada pasien dengan keadaan tertentu maka dapat dipertimbangkan sasaran kendali glikemik yang kurang ketat (<7,5%). Perlu diketahui dari laporan beberapa uji klinik besar belakangan ini bahwa sasaran A1C yang terlalu ketat terutama pada usia lanjut dan penyakit kardiovaskular menyebabkan angka kematian yang lebih tinggi. Salah satu alasannya adalah kelompok ini lebih mudah jatuh kedalam keadaan hipoglikemia dan mudah terjadi fluktuasi kadar glukosa darah yang membahayakan jantung dan otak.

Tabel 4. Sasaran Kendali Glikemik untuk pasien diabetes dewasa

HbA1c	<7.0%
Kadar glukosa darah kapiler sebelum makan	70-130 mg/dL (3.9-7.2 mmol/l)
Puncak kadar glukosa darah kapiler setelah makan	<180 mg/dL (<10.0 mmol/l)

* Kadar glukosa darah setelah makan diukur 1-2 jam setelah memulai makan, yang biasanya merupakan kadar puncak pada pasien diabetes.

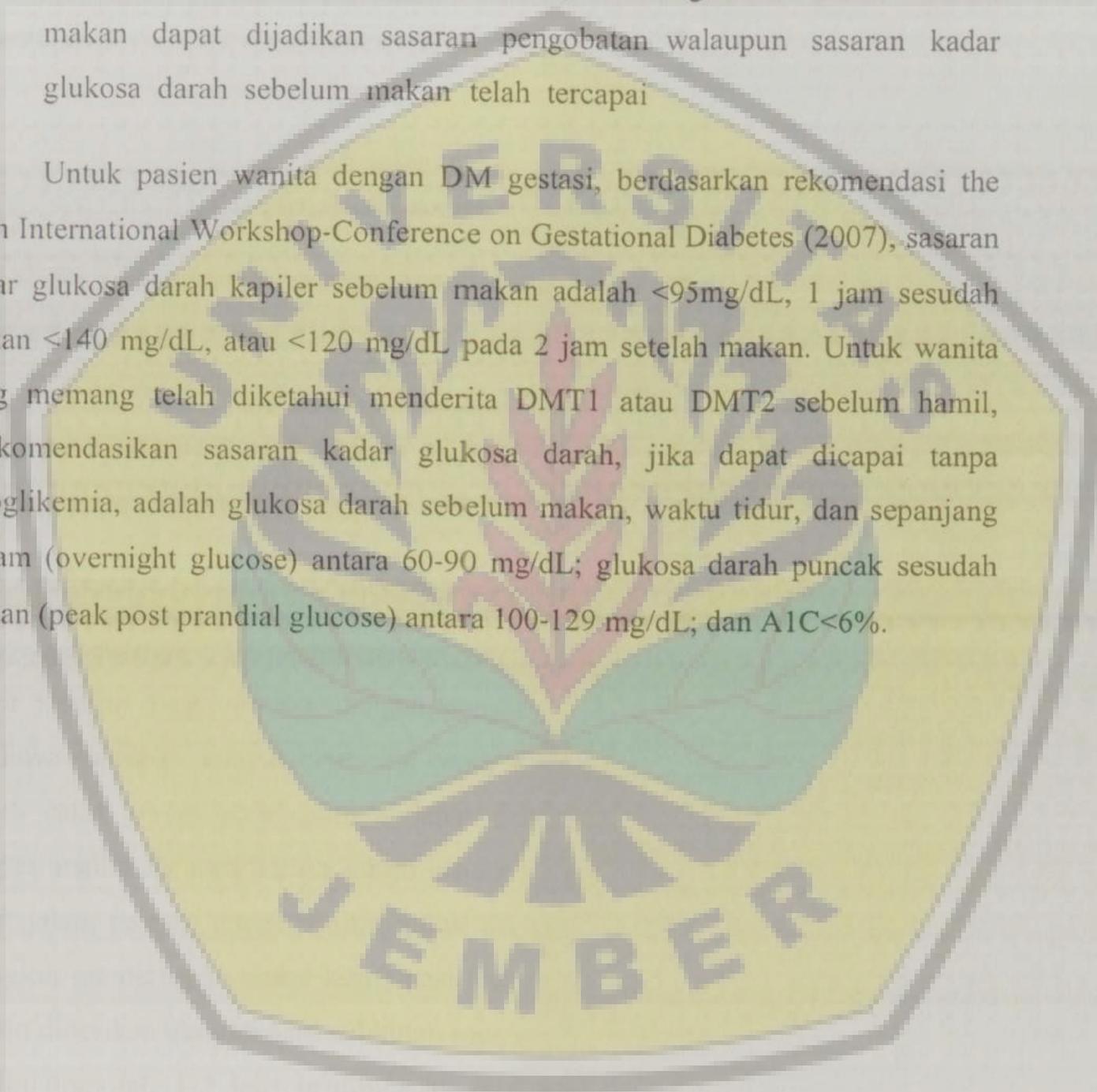
ADA, Diabetes Care 2010; 33: S11-S61

Beberapa keadaan yang perlu dipertimbangkan dalam mencapai sasaran kendali glikemik:

- A1C merupakan sasaran kendali glikemik utama
- Sasaran hendaknya berdasarkan keadaan individu:
 - Lama diabetes Usia / harapan hidup
 - Keadaan komorbid

- Telah mempunyai komplikasi penyakit kardiovaskular atau mikrovaskular lanjut
- Hipoglikemia yang tidak disadari (unawareness)
- Pertimbangan pasien
- Pada individu tertentu, kendali glikemik bias lebih atau kurang ketat
- Jika A1C belum mencapai sasaran, maka glukosa darah setelah makan dapat dijadikan sasaran pengobatan walaupun sasaran kadar glukosa darah sebelum makan telah tercapai

Untuk pasien wanita dengan DM gestasi, berdasarkan rekomendasi the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes (2007), sasaran kadar glukosa darah kapiler sebelum makan adalah $<95\text{mg/dL}$, 1 jam sesudah makan $<140\text{ mg/dL}$, atau $<120\text{ mg/dL}$ pada 2 jam setelah makan. Untuk wanita yang memang telah diketahui menderita DMT1 atau DMT2 sebelum hamil, direkomendasikan sasaran kadar glukosa darah, jika dapat dicapai tanpa hipoglikemia, adalah glukosa darah sebelum makan, waktu tidur, dan sepanjang malam (overnight glucose) antara $60\text{-}90\text{ mg/dL}$; glukosa darah puncak sesudah makan (peak post prandial glucose) antara $100\text{-}129\text{ mg/dL}$; dan $\text{A1C}<6\%$.



Tabel 5. Sasaran Glukosa darah untuk DM Gestasional, dan wanita hamil dengan DMT1 dan DMT2

	Waktu Pemeriksaan	Sasaran Glukosa Darah
DM gestasional	Puasa	< 95 mg/dL
	Satu Jam setelah makan	<140 mg/dL
	Dua jam setelah makan	<120 mg/dL
DMT1 dan DMT2	Sebelum makan, waktu tidur dan sepanjang malam (<i>overnight glucose</i>)	60-99 mg/dL
	Puncak setelah makan antara (<i>peak post prandial glucose</i>)	100-129 mg/dL

*A1C <6%, dengan catatan tidak terjadi hipoglikemia.

ADA, Diabetes Care 2010; 33: S11-S61

TERAPI INSULIN PADA PASIEN HIPERGLIKEMIA YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT

TERAPI INSULIN UNTUK PASIEN RAWAT INAP

Sebenarnya tidak semua pasien yang dirawat di rumah sakit memerlukan terapi insulin. Bagi mereka dengan penyakit ringan, dimana kendali glukosa darahnya tercapai dengan obat oral yang biasa digunakan sebelum dirawat di rumah sakit, terapi obat oralnya dapat diteruskan tanpa harus menggantinya dengan insulin. Seperti halnya terapi insulin pada pasien diabetes yang menjalani rawat jalan, prinsip terapi insulin untuk pasien yang dirawat inap adalah sama. Mungkin memerlukan terapi kombinasi oral dan insulin atau insulin saja. Terapi insulin diberikan dengan cara subkutan secara terprogram atau terjadwal (tiga kali insulin prandial, 1-2 kali insulin basal, dan kalau diperlukan ditambah insulin koreksi atau suplemen). Pada keadaan tertentu misalnya karena suatu penyakit, stress atau pemberian glukokortikoid, selama perawatan terjadi fluktuasi kadar glukosa darah dan ini memerlukan injeksi insulin prandial tambahan. Insulin prandial tambahan ini dikenal dengan nama insulin koreksi atau insulin suplemen.

Untuk sebagian besar pasien bukan penyakit kritis yang diterapi dengan insulin, sasaran glukosa darah sebelum makan umumnya <140 mg/dL dengan glukosa darah acak <180 mg/dL, sepanjang sasaran ini dicapai dengan aman (tanpa hipoglikemia). Untuk menghindari hipoglikemia, dosis terapi insulin hendaknya dinilai kembali jika glukosa darah turun <100 mg/dL. Jika glukosa darah turun dibawah 70 mg/dL, harus dilakukan modifikasi dosis. Pemantauan glukosa darah di tempat rawat dengan glukometer dilakukan sebelum makan dan waktu tidur bagi sebagian besar pasien dengan pola makan seperti biasa. Pasien yang mendapatkan nutrisi enteral berkesinambungan (continuous enteral feeding) atau nutrisi parenteral, pemantauan glukosa darah dilakukan setiap 4 jam.

TERAPI INSULIN INTENSIF PADA PASIEN KRITIS

Sasaran Glukosa Darah

Studi terakhir yang dilakukan oleh ADA (2010) menunjukkan bahwa sasaran glukosa darah untuk pasien kritis yang dirawat di ruang terapi intensif secara umum adalah antara 140-180 mg/dL (Tabel 6). Kadar glukosa darah yang sedikit lebih rendah mungkin bermanfaat pada pasien tertentu (misalnya pada pasien kritis bedah), namun sasaran glukosa darah <110 mg/dL tidak dianjurkan.

Tabel 6. Kadar Glukosa darah memulai terapi insulin intravena dan sasaran glukosa darah untuk pasien kritis yang dirawat di ruang terapi intensif

Kadar glukosa darah memulai terapi	>180 mg/dL
Sasaran glukosa darah	140 – 180 mg/dL

Cara Pemberian dan Protokol Terapi Insulin

Dalam konteks perawatan intensif, infuse insulin intravena berkesinambungan merupakan cara yang paling efektif untuk mencapai sasaran glukosa darah. Idealnya insulin intravena diberikan melalui protocol tertulis atau terkomputerisasi yang tervalidasi agar memungkinkan penyesuaian laju insulin infuse berdasarkan fluktuasi glukosa darah dan dosis insulin. Keberhasilan perawatan pasien seperti ini sangat tergantung dari kepiawaian staf dan tinjauan periodic data pasien. Berbagai macam protocol tersedia di masing-masing pusat

atau yang dianjurkan oleh peneliti, salah satu dapat diikuti atau dimodifikasi sesuai dengan protocol local atau sesuai dengan sarana yang tersedia. Protokol manapun yang diacu, yang penting hindari pasien jatuh ke hipoglikemia.

Faktor-faktor lainnya yang menyumbang luaran pasien adalah:

- Sistem pemantauan,
- Fluktuasi kadar glukosa darah,
- Hipokalemia,
- Asupan hipokalorik selama perawatan (tunjangan nutrisi yang kurang adekuat),
- Hipotensi atau Hipovolumia,
- Dan berbagai macam keadaan morbid yang mendaari (gangguan saluran cerna, gagal hati atau ginjal, defisiensi hormone kontra regulasi glukosa akibat insufisiensi pituitary dan adrenal).

Pasien yang mendapatkan terapi insulin infus intravena biasanya akan membutuhkan transisi ke insulin subkutan jika mereka memulai memakan makanan biasa atau mereka akan pindah ke ruang biasa. Biasanya, dosis insulin subkutan diberikan antara 75-80% dari dosis insulin infuse intravena harian total, yang kemudian dibagi proporsional menjadi komponen basal dan prandial. Perlu dicatat, bahwa insulin subkutan harus diberikan 1-4 jam sebelum infuse insulin intravena dihentikan untuk mencegah hiperglikemia.

Tabel 7. Contoh perhitungan perubahan dosis insulin dari pemberian infuse intravena ke subkutan.

- Misalnya pasien yang diterapi dengan insulin infus intravena adalah 2 unit/jam dalam 6 jam terakhir, berarti dosis insulin harian total adalah 48 unit
- Kebutuhan insulin subkutan adalah 80% dari insulin harian total yang diberikan secara infus intravena: $80\% \times 48 \text{ unit} = 38 \text{ unit}$
- Dosis insulin basal subkutan: 50% dari 38 unit = 19 unit
- Dosis insulin prandial: 50% dari 38 unit = 19 unit; dibagi tiga masing-masing 6 unit setiap kali sebelum makan (makan pagi, siang dan malam)

TERAPI INSULIN PADA KETOASIDOSIS DIABETIK DAN HIPERGLIKEMIA HIPEROSMOLAR

Ketoasidosis diabetic (KAD) dan status hiperglikemia hiperosmolar (SHH) merupakan komplikasi metabolic akut paling serius pada pasien diabetes melitus. Manifestasi utamanya adalah kekurangan insulin dan hiperglikemia yang berat. SHH terjadi ketika defisiensi insulin yang relative (terhadap kebutuhan insulin) menimbulkan dehidrasi dan akhirnya menyebabkan kondisi hiperosmolaritas. KAD terjadi bila kekurangan insulin yang berat tidak saja menimbulkan hiperglikemia dan dehidrasi yang berat, tapi juga mengakibatkan produksi keton meningkat serta asidosis. Diagnosis KAD ditegakkan bila ditemukan hiperglikemia (>250 mg/dL), ketosis darah atau urin, dan asidemia ($\text{pH} < 7,3$).

TERAPI

Terapi bertujuan mengoreksi kelainan patofisiologis yang mendasari, yaitu gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, kadar glukosa darah, gangguan asam basa, serta mengobati faktor pencetus. Prinsip terapi KAD dan SHH terdiri dari pemberian cairan, terapi insulin, koreksi kalium, dan bikarbonat.

Insulin Infus Intravena berkelanjutan dosis rendah

Insulin regular intravena memiliki waktu paruh 4-5 menit, sementara pemberian insulin secara intramuscular atau subkutan memiliki waktu paruh sekitar 2-4 jam. Insulin infuse intravena dosis rendah berkelanjutan (continuous infusion of low dose insulin) merupakan standar baku pemberian insulin di sebagian besar pusat pelayanan medis. Panduan terapi insulin pada KAD dan SHH dapat dilihat pada tabel. Pemberian insulin infuse intravena dosis rendah 4-8 unit/jam menghasilkan kadar insulin sekitar $100 \mu\text{U/mL}$ dan dapat menekan glukoneogenesis dan lipolisis sebanyak 100%. Cara pemberian infuse insulin dosis rendah berkelanjutan dikaitkan dengan komplikasi metabolic seperti hipoglikemia, hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlaktatemia,

dan disequilibrium osmotik yang lebih jarang dibandingkan dengan cara terapi insulin dengan dosis besar secara berkala atau intermiten.

Insulin Intramuscular

Penurunan kadar glukosa darah yang dicapai dengan pemberian insulin secara intramuscular lebih lambat dibandingkan dengan cara pemberian infuse intravena berkelanjutan. Terapi insulin intramuscular dosis rendah (5 unit) yang diberikan secara berkala (setiap 1-2 jam) sesudah pemberian insulin dosis awal (loading dose) sebesar 20 mU juga merupakan cara terapi insulin pada pasien KAD. Cara tersebut terutama dijalankan di pusat pelayanan medis yang sulit memantau pemberian insulin infuse intravena berkelanjutan. Pemberian insulin intramuscular tersebut dikaitkan dengan kadar insulin serum sekitar 60-90 $\mu\text{U/dL}$.

Insulin Subkutan

Terapi insulin subkutan juga dapat digunakan pada pasien KAD. Namun, untuk mencapai kadar insulin puncak dibutuhkan waktu yang lebih tahan lama. Cara itu dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa darah awal yang lebih lambat serta timbulnya efek hipoglikemia lambat (late hypoglycemia) yang lebih sering dibandingkan dengan terapi menggunakan insulin intramuscular. Pada mayoritas pasien, terapi insulin diberikan secara simultan dengan cairan intravena. Apabila pasien dalam keadaan syok atau kadar kalium awal kurang dari 3,3 mEq/L, resusitasi dengan cairan intravena atau suplemen kalium harus diberikan lebih dahulu sebelum infuse insulin dimulai.

Infus insulin intravena 5-7 U/jam seharusnya mampu menurunkan kadar glukosa darah sebesar 50-75 mg/dL/jam serta dapat menghambat lipolisis, menghentikan ketogenesis, dan menekan proses glukoneogenesis di hati. Kecepatan infuse insulin harus selalu disesuaikan. Bila faktor-faktor lain penyebab penurunan kadar glukosa darah kurang dari 50 mg/dL/jam, maka kecepatan infuse insulin perlu ditingkatkan. Penyebab lain dari tidak tercapainya penurunan kadar glukosa darah, antara lain rehidrasi yang kurang adekuat dan asidosis yang memburuk. Bila kadar glukosa darah sudah turun <250 mg/dL,

dosis insulin infuse harus dikurang menjadi 0,05-0,1 U/kgBB/jam sampai pasien mampu minum atau makan. Pada tahap ini, insulin subkutan dapat mulai diberikan, sementara infuse insulin harus dilanjutkan paling sedikit 1-2 jam setelah insulin subkutan kerja pendek diberikan. Pasien KAD dan SHH ringan dapat diterapi dengan insulin subkutan atau intramuskular. Hasil terapi dengan insulin infuse intravena, subkutan, dan intravena intermiten pada pasien KAD dan SHH ringan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam hal kecepatan penurunan kadar glukosa dan keton pada 2 jam pertama

Tabel 8. Panduan cara pemberian insulin pada pasien KAD dan SHH dewasa

- Pemberian awal intravena 10 U atau 0,15 U/kgBB
- Infus insulin regular (insulin kerja pendek) 0,1 U/kgBB/jam atau 5 U/jam
- Tingkatkan dosis insulin 1 U setiap 1-2 jam bila penurunan glukosa darah < 10% atau bila status asam basa tidak membaik
- Kurangi dosis 1-2 U/jam bila kadar glukosa < 250 mg/dL (0,05-0,1 U/kg/jam), atau keadaan klinis membaik dengan cepat dan kadar glukosa turun > 75 mg/dL/jam
- Jangan menurunkan infus insulin < 1 U/jam
- Pertahankan glukosa darah 140-180 mg/dL
- Bila kadar glukosa darah < 80 mg/dL hentikan infus insulin paling lama 1 jam; kemudian lanjutkan infus insulin
- Bila kadar glukosa darah selalu < 100 mg/dL, ganti infus dengan dekstrosa 10% untuk mempertahankan kadar glukosa 140-180 mg/dL
- Bila pasien sudah dapat makan pertimbangkan pemberian insulin subkutan
- Insulin infus intravena jangan dulu dihentikan pada saat insulin subkutan mulai diberikan, tetapi lanjutkan insulin intravena selama 1-2 jam
- Pada pasien yang sebelumnya telah mendapat insulin dan glukosa darahnya terkendali kembalikan seperti dosis awal insulin
- Pada pasien yang sebelumnya tidak mendapat insulin berikan dosis subkutan 0,6 U/kgBB/24 jam (50% insulin basal + 50% insulin prandial)

REFERENSI

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-S61.

Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Jilid III, edisi kelima, 2008.

Joslin Diabetes Center. 2007. Guidelines for the care of the older adult with diabetes. http://www.joslin.org/docs/Guideline_For_Care_Of_Older_Adults_with_Diabetes.pdf

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia PERKENI. *Petunjuk Praktis Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus-2011*.

