

# I. Pendahuluan

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.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit progresif dengan karakteristik penurunan fungsi sel beta pankreas. 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.

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.

## II. Farmakokinetik Obat Insulin

Saat ini tersedia berbagai jenis insulin, mulai dari *human insulin* sampai insulin analog. Memahami farmakokinetik berbagai jenis insulin menjadi landasan dalam penggunaan insulin sehingga pemakaiannya dapat disesuaikan dengan kebutuhan tubuh. Sebagai contoh, pada kebutuhan insulin basal dan prandial/setelah makan terdapat perbedaan jenis insulin yang digunakan. Dengan demikian, pada akhirnya, akan tercapai kendali kadar glukosa darah sesuai sasaran terapi.

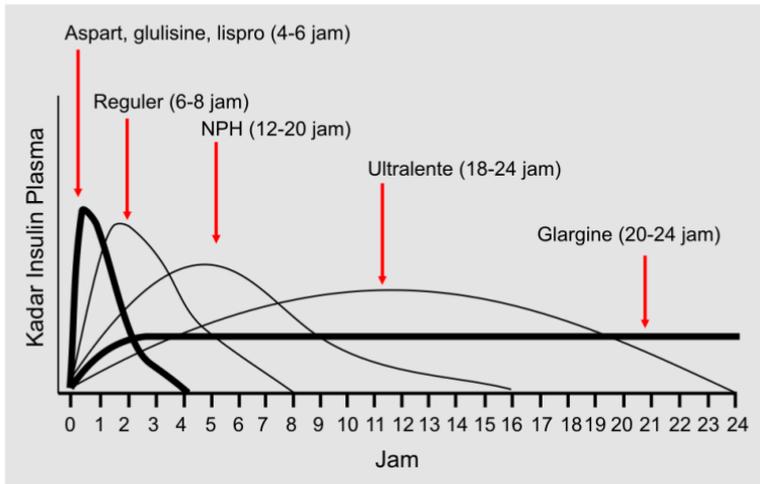
Seperti telah diketahui, untuk memenuhi kebutuhan insulin basal dapat digunakan insulin kerja menengah (*intermediate-acting insulin*) atau kerja panjang (*long-acting insulin*); sementara untuk memenuhi kebutuhan insulin prandial (setelah makan) digunakan insulin kerja cepat (sering disebut insulin reguler/*short-acting insulin*) atau insulin kerja sangat cepat (*rapid-* atau *ultra-rapid acting insulin*). Di pasaran, selain tersedia insulin dengan komposisi tersendiri, juga ada sediaan yang sudah dalam bentuk campuran antara insulin kerja cepat atau sangat cepat dengan insulin kerja menengah (disebut juga *premixed insulin*) (lihat **Tabel 1** dan **Gambar 1**).

**Tabel 1. Farmakokinetik sediaan insulin yang umum digunakan**

Insulin or Insulin Analog	Nama dan Tempat Pabrik	Profil Kerja (jam)	
		Awal	Puncak
Kerja sangat cepat <i>(ultra-rapid-acting)</i> Insulin lispro (Humalog) Insulin aspart (Novorapid) Insulin glulisin (Apidra)	Eli Lilly Novo Nordisk Aventis Pharmaceuticals, Inc	0.2–0.5 0.2–0.5 0.2–0.5	0.5–2 0.5–2 0.5–2
Kerja pendek ( <i>short-acting</i> ) Reguler ( <i>Human</i> ) Humulin R/Actrapid	Eli Lilly/ Novo Nordisk	0.5–1	2–3
Kerja menengah <i>(intermediate-acting)</i> NPH ( <i>Human</i> ) Humulin N/Insulatard	Eli Lilly/ Novo Nordisk	1.5–4	4–10
Kerja panjang (long Insulin glargine (Lantus)	Aventis Pharmaceuticals, Inc.	1–3	Tanpa puncak
Insulin detemir (Levemir)	Novo Nordisk	1–3	Tanpa puncak
Campuran <i>(mixtures, manusia)</i> 70/30 Humulin/Mixtard (70% NPH, 30% reguler)	Eli Lilly/Novo Nordisk	0.5–1	3–12
50/50 Humulin (50% NPH, 50% reguler)*	Eli Lilly/Novo Nordisk	0.5–1	2–12
Campuran <i>(mixtures, insulin analog)</i> 75/25 Humalog (75% NPL, 25% lispro)	Eli Lilly	0.2–0.5	1–4
50/50 Humalog (50% NPL, 50% lispro)	Eli Lilly	0.2–0.5	1–4
70/30 Novomix 30 (70% protamine aspart, 30% aspart)	Novo Nordisk,	0.2–0.5	1–4
50/50 Novomix (50% protamine aspart, 50% aspart)*			

NPH = neutral protamine Hagedron; NPL = neutral protamine lispro, insulin manusia (*human insulin*).  
 Dimodifikasi sesuai dengan nama dan sediaan yang ada di Indonesia  
 Mooradian et al. *Asia Pac J Clin Med* 2006;145:125-134

\* belum beredar



**Gambar 1.** Profil farmakokinetik insulin manusia dan insulin analog. Terlihat lama kerja relatif berbagai jenis insulin. Lama kerjanya bervariasi antar dan intra perorangan. *Sumber: Hirsh IB. N Engl J Med 2005; 352: 174-183*

### **III. Manfaat Terapi Insulin pada Pasien Hiperglikemia**

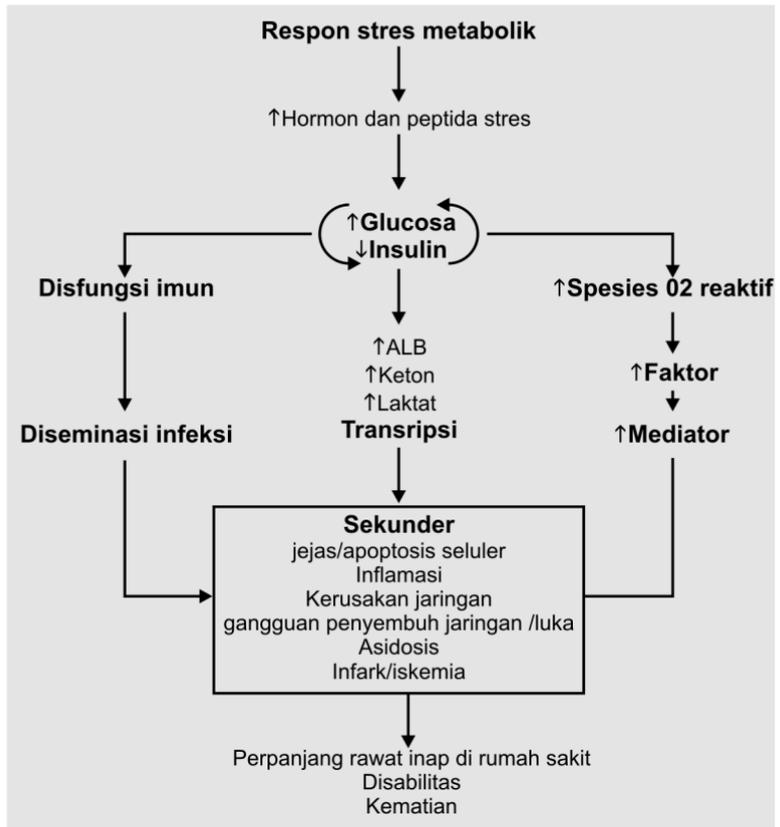
Hiperglikemia pada pasien yang dirawat di rumah sakit merupakan keadaan yang sering ditemukan. Kondisi tersebut merupakan petanda penting buruknya luaran klinis dan peningkatan mortalitas pasien dengan atau tanpa riwayat diabetes melitus. Pasien hiperglikemia yang baru terdiagnosis memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dan luaran fungsional yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan riwayat diabetes melitus atau normoglikemia. Seperti dirangkum oleh Clement et al (2004), hiperglikemia berdampak buruk terhadap luaran klinis karena dapat menyebabkan gangguan fungsi imun serta lebih rentan terkena infeksi, perburukan sistem kardiovaskular, trombosis, peningkatan inflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, dan kerusakan otak.

#### **A. Hubungan hiperglikemia dan buruknya luaran klinis**

Hiperglikemia berbahaya terhadap berbagai sel dan sistem organ karena pengaruhnya terhadap sistem imun, dapat bertindak sebagai mediator inflamasi, mengakibatkan respon vaskular, dan respon sel otak. Pada keadaan hiperglikemia mudah terjadi infeksi karena adanya disfungsi fagosit. Hiperglikemia akut dapat menyebabkan berbagai efek buruk pada sistem kardiovaskular, antara lain memudahkan terjadinya gagal jantung.

Kejadian trombosis seringkali berhubungan dengan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat menyebabkan penurunan aktivitas fibrinolitik plasma dan aktivitas aktivator plasminogen jaringan, peningkatan aktivitas inhibitor aktivator plasminogen (PAI-1), dan peningkatan aktivitas trombosit.

Hiperglikemia merangsang inflamasi akut tampak dari terjadinya peningkatan petanda sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-6 (IL-6). Peningkatan petanda sitokin inflamasi tersebut kemungkinan terjadi melalui induksi faktor transkripsional proinflamasi yaitu *nuclear factor* (NF- $\beta$ ).



**Gambar 2.** Hubungan antara hiperglikemia dan buruknya luaran rumah sakit  
ALB = asam lemak bebas (Clement et al, 2004)

Hiperglikemia akut juga sering dihubungkan dengan kerusakan sel saraf yang selanjutnya mengakibatkan iskemia otak. Kerusakan otak tersebut diperkirakan terjadi melalui peningkatan asidosis jaringan dan kadar laktat akibat peningkatan kadar glukosa darah. Stres oksidatif merupakan keadaan yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus dan diduga merupakan salah satu penyebab terjadinya komplikasi terkait hiperglikemia. **Gambar 2** menunjukkan hubungan antara hiperglikemia dan buruknya luaran pasien yang dirawat di rumah sakit.

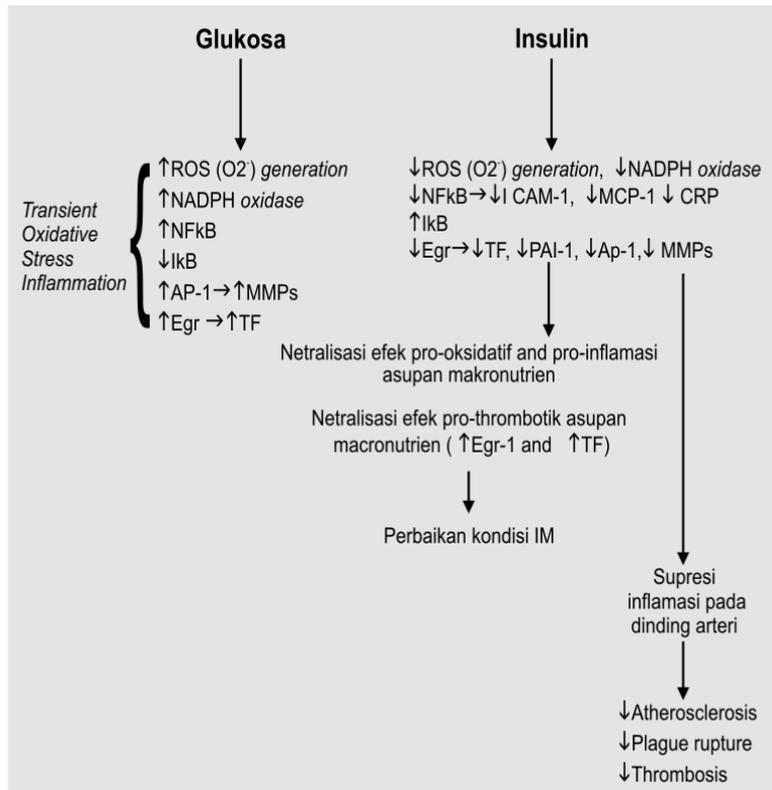
## **B. Manfaat terapi insulin**

Berdasarkan berbagai penelitian klinis, terbukti bahwa terapi insulin pada pasien hiperglikemia memperbaiki luaran klinis. Insulin, selain dapat memperbaiki status metabolik dengan cepat, terutama kadar glukosa darah, juga memiliki efek lain yang bermanfaat, antara lain perbaikan inflamasi.

Infus insulin (*glucose-insulin-potassium* [GIK]) terbukti dapat memperbaiki luaran pada pasien gawat darurat yang dirawat di ruang intensif akibat kelainan jantung atau stroke. Terapi insulin intensif pada pasien gawat darurat yang dirawat di ruang intensif terbukti dapat menurunkan angka kematian. Hal tersebut terutama disebabkan oleh penurunan angka kejadian kegagalan organ multipel akibat sepsis.

Selain itu, penggunaan infus insulin juga dapat menurunkan mortalitas di rumah sakit secara keseluruhan, sepsis, gagal ginjal akut yang membutuhkan dialisis atau hemofiltrasi, jumlah transfusi darah sel darah merah, polineuropati, dan penurunan penggunaan ventilasi mekanis yang berkepanjangan serta lama perawatan di ruang intensif. Penggunaan infus insulin-glukosa secara intensif pada pasien infark miokard akut juga memperbaiki angka kematian jangka panjang. Hal serupa ditemukan pada pasien stroke. Pasien stroke dengan hiperglikemia ringan sampai sedang yang mendapatkan infus insulin (GIK) memiliki angka kematian yang lebih kecil dibandingkan pasien tanpa pemberian infus insulin GIK.

Sementara itu, perbaikan luaran klinis pada pasien mungkin disebabkan oleh efek insulin terhadap perbaikan stres oksidatif dan pelepasan berbagai molekul proinflamasi yang dikeluarkan saat terjadi hiperglikemia akut (lihat **Gambar 3**).



**Gambar 3.** Mekanisme langsung dan tidak langsung insulin dalam memperbaiki struktur dan fungsi dinding vaskular. (Le Roith, 2004)

## IV. Terapi insulin untuk Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan

### A. Indikasi terapi insulin untuk pasien diabetes melitus rawat jalan

Masih terdapatnya beberapa kendala penggunaan insulin oleh dokter umum, sering menyebabkan keterlambatan kendali glukosa darah yang baik bagi pasien diabetes melitus. Pasien DMT2 yang memiliki kontrol glukosa darah yang tidak baik dengan penggunaan obat antidiabetik oral **perlu dipertimbangkan untuk penambahan insulin sebagai terapi kombinasi dengan obat oral atau insulin tunggal.**

Insulin yang diberikan lebih dini dan lebih agresif menunjukkan hasil klinis yang lebih baik terutama berkaitan dengan masalah glukotoksisitas. Hal tersebut diperlihatkan oleh perbaikan fungsi sel beta pankreas. Insulin juga memiliki efek lain yang menguntungkan dalam kaitannya dengan komplikasi DM. Terapi insulin dapat mencegah kerusakan endotel, menekan proses inflamasi, mengurangi kejadian apoptosis, dan memperbaiki profil lipid. Dengan demikian, secara ringkas dapat dikatakan bahwa luaran klinis pasien yang diberikan terapi insulin akan lebih baik. Insulin, terutama insulin analog, merupakan jenis yang baik karena memiliki profil sekresi yang sangat mendekati pola sekresi insulin normal atau fisiologis.

Pada awalnya, terapi insulin hanya ditujukan bagi pasien diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Namun demikian, pada kenyataannya, insulin lebih banyak digunakan oleh pasien DMT2 karena prevalensi DMT2 jauh lebih banyak dibandingkan DMT1. Terapi

insulin pada pasien DMT2 dapat dimulai antara lain untuk pasien dengan kegagalan terapi oral, kendali kadar glukosa darah yang buruk ( $A1c > 7,5\%$  atau kadar glukosa darah puasa  $> 250$  mg/dL), riwayat pankreatektomi, atau disfungsi pankreas, riwayat fluktuasi kadar glukosa darah yang lebar, riwayat ketoasidosis, riwayat penggunaan insulin lebih dari 5 tahun, dan penyandang DM lebih dari 10 tahun.

## **B. Memulai dan alur pemberian insulin**

Dalam sub-bab ini, pertanyaan yang harus dijawab adalah kapan saat yang tepat memulai pemberian insulin. Pada pasien DMT1, terapi insulin dapat diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan. Keputusan yang lebih sulit adalah menentukan waktu memulai terapi insulin pada pasien DMT2.

Pada pasien DMT1, pemberian insulin yang dianjurkan adalah injeksi harian multipel dengan tujuan mencapai kendali kadar glukosa darah yang baik (lihat **Gambar 2**). Selain itu, pemberian dapat juga dilakukan dengan menggunakan pompa insulin (*continous subcutaneous insulin infusion* [CSII]).

Setiap pusat pelayanan memiliki alur terapi diabetes dan mula awal terapi insulin yang berbeda untuk para pasien DMT2. Alur yang dibuat oleh kesepakatan antara *American Diabetes Association* (ADA) dan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) yang dipublikasikan pada bulan Agustus 2006 dapat dipakai sebagai salah satu acuan (lihat gambar 3).

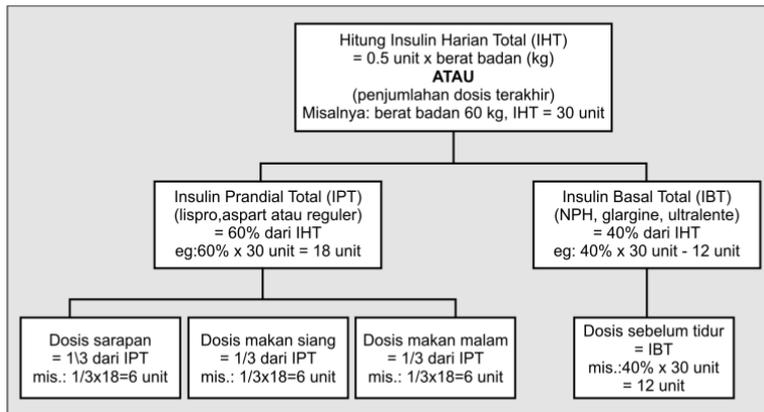
Ada beberapa cara untuk memulai dan menyesuaikan dosis terapi insulin untuk pasien DMT2. Salah satu cara yang paling mutakhir dan dapat dipakai sebagai acuan adalah hasil Konsensus PERKENI 2006 dan Konsensus ADA-EASD tahun 2006 (lihat gambar 4). Sebagai pegangan, jika kadar glukosa darah tidak

terkontrol dengan baik ( $A1C > 6.5\%$ ) dalam jangka waktu 3 bulan **dengan 2 obat oral**, maka sudah ada indikasi untuk memulai terapi kombinasi obat antidiabetik oral dan insulin.

Pada keadaan tertentu di mana kendali glikemik amat buruk dan disertai kondisi katabolisme, seperti kadar glukosa darah puasa  $>250$  mg/dL, kadar glukosa darah acak menetap  $>300$  mg/dL,  $A1C >10\%$ , atau ditemukan ketonuria, maka terapi insulin dapat mulai diberikan bersamaan dengan intervensi pola hidup. Selain itu, terapi insulin juga dapat langsung diberikan pada pasien DM yang memiliki gejala nyata (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan). Kondisi-kondisi tersebut sering ditemukan pada pasien DMT1 atau DMT2 dengan defisiensi insulin yang berat. Apabila gejala hilang, obat antidiabetik oral dapat ditambahkan dan penggunaan insulin dapat dihentikan.

Seperti telah diketahui, pada pasien DM terjadi gangguan sekresi insulin basal dan prandial untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas normal baik pada keadaan puasa maupun setelah makan. Dengan mengetahui mekanisme tersebut, maka telah dipahami bahwa hakikat pengobatan DM adalah menurunkan kadar glukosa darah baik puasa maupun setelah makan.

Dalam rangka mencapai sasaran pengobatan yang baik, maka diperlukan insulin dengan karakteristik menyerupai orang sehat, yaitu kadar insulin yang sesuai dengan kebutuhan basal dan prandial. Pemberian insulin basal, selain insulin prandial, merupakan salah satu strategi pengobatan untuk memperbaiki kadar glukosa darah puasa atau sebelum makan. Oleh karena glukosa darah setelah makan merupakan keadaan yang dipengaruhi oleh kadar glukosa darah puasa, maka diharapkan dengan menurunkan kadar glukosa darah basal, kadar glukosa darah setelah makan juga ikut turun.



**Gambar 4.** Memulai terapi insulin injeksi harian multipel pada pasien DMT1 (Cheng and Zinman, 2005)

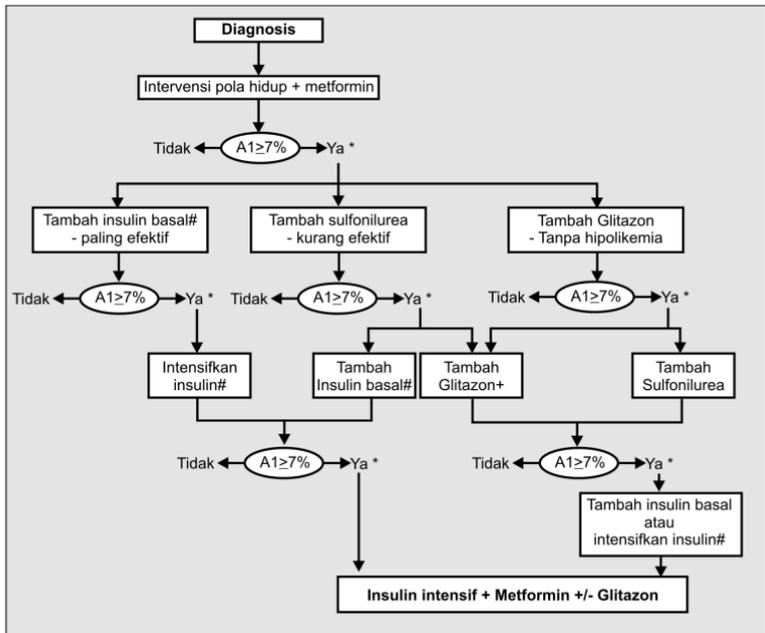
Cara pemberian insulin basal dapat dilakukan dengan pemberian insulin kerja cepat drip intravena (hanya dilakukan pada pasien rawat inap), atau dengan pemberian insulin kerja panjang secara subkutan. Jenis **insulin kerja panjang** yang tersedia di Indonesia saat ini adalah insulin NPH, insulin detemir dan insulin glargine.

Idealnya, sesuai dengan keadaan fisiologis tubuh, terapi insulin diberikan sekali untuk kebutuhan basal dan tiga kali dengan insulin prandial untuk kebutuhan setelah makan. Namun demikian, terapi insulin yang diberikan dapat divariasikan sesuai dengan kenyamanan penderita selama terapi insulin mendekati kebutuhan fisiologis. Berbagai macam rejimen terapi insulin yang diberikan dengan suntikan multipel seperti dianjurkan oleh Cheng and Zinman dalam Buku Joslin's Diabetes Mellitus dapat dilihat pada **Tabel 2**. Rejimen injeksi harian multipel ini diterapkan untuk penderita dengan DMT1. Walaupun banyak cara yang dapat dianjurkan, namun prinsip dasarnya adalah sama; yaitu insulin prandial dikombinasikan dengan insulin basal dalam usaha untuk menirukan sekresi insulin fisiologis.

**Tabel 2. Berbagai rejimen suntikan insulin multipel**

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, 2005)



**Gambar 5.** Algoritma pengelolaan DMT2. Diingatkan pentingnya pola hidup setiap kunjungan

\* Periksa A1C setiap 3 bulan sampai <7% dan kemudian paling sedikit setiap 6 bulan.

\* Walaupun tiga jenis obat antidiabetik oral dapat digunakan, dianjurkan memulai insulin berdasarkan efektivitasnya dan biaya.

# Lihat Gambar 2 untuk memulai dan penyesuaian insulin.

Nathan et al. Diabetes Care 2006; 29: 1963-1972.

Untuk penderita DMT1 tidak dianjurkan memberikan terapi insulin dengan dua kali suntikan karena sangat sulit mencapai kendali glukosa darah yang baik. Pada penderita DMT2 rejimen seperti pada penderita DMT1 juga dapat digunakan, namun karena pada penderita DMT2 tidak ditemukan kekurangan insulin yang mutlak dan untuk meningkatkan kenyamanan penderita, pemberian

insulin dapat dimodifikasi. Misalnya untuk penderita DMT2 masih bisa menggunakan rejimen dua kali suntikan sehari dengan insulin campuran/kombinasi yang diberikan sebelum makan pagi dan sebelum makan malam. Atau hanya diberikan satu kali sehari dengan insulin basal yang diberikan pada malam hari dengan kombinasi obat oral. Misalnya, metformin yang diberikan sebagai tambahan terapi insulin dapat memperbaiki glukosa darah dan lipid serum lebih baik dibandingkan hanya meningkatkan dosis insulin. Demikian juga efek sampingnya seperti hipoglikemia dan penambahan berat badan menjadi berkurang.

Dalam praktik sehari-hari, sering ditemukan berbagai keadaan atau variasi kadar glukosa darah puasa dan setelah makan. Sebagai contoh, ada pasien yang menunjukkan kadar glukosa darah puasa dan setelah makan yang tinggi (*“round-the clock” hyperglycemia*), ada pasien yang kadar glukosa darah puasanya tinggi tapi setelah makan baik, atau sebaliknya kadar glukosa darah puasanya normal sedangkan setelah makan tinggi. Mooradian et al., 2006, menganjurkan jalan keluar pengobatan kepada pasien dengan profil glukosa darah seperti di atas. Rekomendasi dapat dilihat pada **Tabel 3**.

### **C. Kombinasi terapi insulin dan obat antidiabetik oral**

Terapi insulin sering dikombinasikan dengan obat antidiabetik oral pada pasien DMT2 atau DMT1 yang memiliki resistensi insulin dengan kebutuhan insulin > 40 U per harinya. Pada pasien

**Tabel 3. Profil kadar gula darah yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus yang memerlukan insulin**

Profil Gula Darah	Subkelompok Pasien	Rekomendasi Terapi Insulin
Hiperglikemia puasa dan <i>postprandial</i>	Pasien di <i>intensive care unit</i>	Insulin regular infus intravena; hentikan terapi obat oral (OAD)†
	Diabetes tipe 1	Pilihan pertama: glargine atau detemir dan insulin kerja sangat cepat sebelum makan‡ Pilihan kedua: insulin NPH atau detemir dua kali/hari dan insulin kerja sangat cepat sebelum makan‡ Pilihan ketiga: insulin NPH dua kali/hari atau pada malam hari dan insulin regular tiga kali/hari. Jangan lupa makan‡
	Diabetes tipe 2 dengan insulinopenia bermakna	Pilihan pertama: NPH dua kali/hari‡ Pilihan kedua: Glargine malam hari atau detemir dua kali/hari Lanjutkan OAD dan tambahkan insulin sebelum makan jika diperlukan‡ Pilihan alternatif: <i>premixed insulin</i> sebelum sarapan dan makan malam‡
	Terapi glukokortikoid dua kali/hari	Sama seperti untuk pasien diabetes tipe 2 dengan insulinopenia bermakna§
	Diabetes tipe 2 lanjut usia	Pilihan pertama: glargine pada pagi hari§ Pilihan kedua: NPH atau detemir dua kali/hari§
	Diabetes gestasional	NPH dua kali/hari dan insulin regular sebelum makan‡
Hiperglikemia puasa dan Euglikemia siang hari	Diabetes tipe 2 dengan makan malam besar dan kudapan sebelum tidur aktif sepanjang hari, dan bioaktivitas sekretagogus insulin terbatas	Pilihan pertama: insulin NPH atau detemir pada malam hari‡ Pilihan kedua: insulin kerja cepat malam hari jika kadar gula darah sebelum tidur >140 mg/dL§ Lanjutkan OAD
Hiperglikemia <i>postprandial</i> dan euglikemia puasa	Diabetes tipe 2 yang gagal parsial dengan OAD, penyakit hati lanjut, atau penyakit ginjal terminal	Pilihan pertama: insulin NPH atau detemir pada pagi hari§ Pilihan kedua: insulin kerja cepat atau sangat cepat sebelum 1 atau lebih makan§
	Terapi glukokortikoid pagi	Insulin NPH atau detemir pada pagi hari dan insulin kerja cepat atau sangat cepat sebelum makan jika diperlukan§
	Diabetes gestasional	NPH pada pagi hari dan insulin regular sebelum makan jika diperlukan

\* NPH = *neutral protamine Hagedorn*; OAD = *oral antiglycemic drug*.

† Efikasi dan keamanan rejimen insulin dipilih sesuai dengan uji klinis (*evidence-based recommendation*).

‡ NPH dua kali/hari dipilih sebagai terapi pilihan pertama untuk menghindari mahalanya insulin analog atau insulin campuran (*premixed insulin*) karena pada pasien ini sering dibutuhkan insulin dosis besar.

§ Opini ahli.

dengan kegagalan sekunder sulfonilurea dini, penambahan insulin sebelum tidur cukup untuk mencapai sasaran glikemik yang diinginkan. Rejimen kombinasi antara insulin sebelum tidur dan obat antidiabetik oral siang hari terbukti berhasil diterapkan pada banyak pasien DMT2.

Penggunaan metformin atau glitazon secara bersamaan dengan insulin juga memberi manfaat bagi pasien dengan resistensi insulin. Keuntungan penggunaan metformin adalah dapat mengurangi peningkatan berat badan yang sering ditemukan pada pasien yang mendapatkan terapi insulin. Kombinasi obat metformin atau glitazon dengan insulin yang telah diberikan pada seorang pasien diabetes melitus dapat menyederhanakan jadwal pemberian insulin. Penambahan obat golongan inhibitor alfa-glukosidase juga dapat mengurangi jumlah suntikan insulin per harinya.

#### **D. Cara pemberian insulin**

Cara pemberian insulin yang umum dilakukan adalah dengan semprit dan jarum, pen insulin, atau pompa insulin (CSII). Sampai saat ini, penggunaan CSII di Indonesia masih sangat terbatas.

Pemakaian semprit dan jarum cukup fleksibel serta memungkinkan kita untuk mengatur dosis dan membuat berbagai formula campuran insulin untuk mengurangi jumlah injeksi per hari. Keterbatasannya adalah memerlukan penglihatan yang baik dan ketrampilan yang cukup untuk menarik dosis insulin yang tepat.

Pen insulin kini lebih populer dibandingkan semprit dan jarum. Cara penggunaannya lebih mudah dan nyaman, serta dapat dibawa kemana-mana. Kelemahannya adalah kita tidak dapat mencampur dua jenis insulin menjadi berbagai kombinasi, kecuali yang sudah tersedia dalam sediaan tetap (*insulin premixed*).

## **V. Terapi Insulin untuk Pasien Hiperglikemia yang Dirawat di Rumah Sakit**

Pasien yang dirawat di rumah sakit dapat dibagi ke dalam dua kelompok. Kelompok pertama pasien yang memerlukan perawatan di ruang intensif, misalnya pasien ketoasidosis, pascaoperasi, atau pasien penyakit gawat seperti sepsis. Kelompok kedua adalah pasien yang tidak memerlukan perawatan di ruang intensif, misalnya pasien praoperatif atau pasien dengan penyakit yang tidak gawat.

Secara umum, cara pemberian terapi insulin bagi kedua kelompok di atas memiliki perbedaan. Pasien yang dirawat di ruang intensif umumnya memerlukan terapi intensif dengan cara pemberian insulin infus (drip) intravena atau secara intramuskular. Cara intramuskular jarang dilakukan dan hanya dilakukan bila fasilitas insulin drip intravena tidak tersedia. Pasien yang dirawat di ruang biasa umumnya tidak memerlukan terapi insulin infus intravena. Terapi untuk pasien ini cukup dengan pemberian subkutan atau dengan pompa insulin (CSII). Bahkan pada kasus yang ringan, terapi dengan obat antidiabetik oral masih dapat diberikan untuk pasien DM, terutama pasien DMT2.

### **A. Sasaran kendali glukosa darah**

Dulu hal yang terpenting dalam penanganan pasien DM yang dirawat di rumah sakit adalah mencegah keadaan hipoglikemia. Oleh sebab itu muncul ungkapan bahwa sebaiknya pasien-pasien tersebut “dipertahankan tetap sedikit manis” atau dalam Bahasa Inggris dikatakan *keep the patient a little sweet*. Persepsi tersebut ternyata keliru sebab diabetes dan hiperglikemia di rumah sakit bukan merupakan

kondisi yang ringan (benign). Sementara itu, terapi insulin intensif untuk mempertahankan kadar glukosa darah < 110 mg/dL dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien di unit perawatan intensif. Sasaran kendali glukosa darah adalah normoglikemi (lihat Tabel 4).

**Tabel 4. Sasaran kendali glukosa darah**

- Puasa /sebelum makan : 80 - 110 mg/dL
- 1 jam setelah makan : < 180 mg/dL
- Pasien bedah dan keadaan kritis: 80 – 110 mg/dL

Clement, 2004; Campbell, 2004, *modified*

## B. Cara pemberian insulin

Agar terapi insulin dapat dilaksanakan dengan baik pada pasien hiperglikemia yang dirawat di rumah sakit, harus dipahami tentang pola sekresi insulin pada orang normal. Hal tersebut disebabkan pada hakikatnya sasaran terapi insulin adalah membuat insulin eksogen yang diberikan sedemikian rupa sehingga menyerupai pola sekresi insulin endogen atau fisiologis.

Sekresi insulin dapat dibagi menjadi sekresi insulin basal (saat puasa atau sebelum makan) dan insulin prandial (setelah makan). Insulin basal adalah jumlah insulin eksogen per unit waktu yang diperlukan untuk mencegah hiperglikemia puasa akibat glukoneogenesis serta mencegah ketogenesis yang tidak terdeteksi. Insulin prandial adalah jumlah insulin yang dibutuhkan untuk mengkonversi bahan makanan ke dalam bentuk energi cadangan sehingga tidak terjadi hiperglikemia postprandial. Karena selama perawatan tidak jarang ditemukan fluktuasi kadar glukosa darah akibat berbagai sebab, dalam pemberian terapi insulin bagi pasien yang dirawat di rumah sakit dikenal istilah “insulin koreksi” atau insulin suplemen. Insulin koreksi adalah jumlah insulin

yang diperlukan pasien di rumah sakit akibat kenaikan kebutuhan insulin yang disebabkan adanya suatu penyakit atau stres.

Secara umum, kebutuhan insulin dapat diperkirakan sebagai berikut: insulin basal adalah 50% kebutuhan total insulin per hari atau 0,02 U/kgBB; insulin prandial adalah 50% dari kebutuhan total insulin per hari; dan insulin koreksi sekitar 10-20% dari kebutuhan total insulin per hari

Catatan tambahan:

Menghitung karbohidrat (carbohydrate counting)

Pemahaman pasien tentang cara menghitung karbohidrat sangat penting, terutama pada pasien yang mendapat terapi insulin dengan dosis multipel. Perhitungannya, untuk setiap 15 gram karbohidrat (60 kal = dibutuhkan 1 unit insulin). Usia dan berat badan mempengaruhi kebutuhan insulin untuk karbohidrat yang dikonsumsi.

#### 1. Insulin infus intravena

##### a. Sasaran kadar glukosa darah

Sasaran kadar glukosa darah dan batas kadar glukosa darah untuk memulai pemberian terapi insulin tergantung dari setiap kasus yang dihadapi. Pada pasien bedah yang kritis (sakit berat/gawat), sasaran kadar glukosa darah lebih rendah daripada pasien penyakit kritis nonbedah atau penyakit bedah tidak kritis (lihat Tabel 5 dan Tabel 6).

##### b. Indikasi insulin infus intravena

Pada prinsipnya, pasien penyakit berat atau kritis yang dirawat di rumah sakit memerlukan terapi insulin. Sebagian besar dari mereka membutuhkan terapi insulin yang diberikan secara infus intravena, misalnya pada pasien kritis/akut seperti hiperglikemia gawat darurat, infark miokard akut, stroke, fraktur, infeksi sistemik, syok kardiogenik, pasien transplantasi organ, edema

**Tabel 5. Kisaran sasaran kadar glukosa darah**

Populasi pasien	Kadar glukosa darah (mg/dL)
Pasien kritis bedah	80 – 110
Pasien kritis nonbedah dan bedah tidak kritis	90 – 140

**Tabel 6. Batas kadar glukosa darah puasa untuk memulai terapi insulin drip intravena**

Populasi pasien	Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)
Pasien kritis	>140
Perawatan perioperatif	>140
Perawatan di ruang intensif pascabedah	>110-140
Penyakit nonbedah	>140-180

anasarka, kelainan kulit yang luas, persalinan, pasien yang mendapat terapi glukokortikoid dosis tinggi, dan pasien pada periode perioperatif. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah adanya strategi untuk mencapai dosis yang tepat sebelum konversi dari terapi insulin infus intravena ke terapi insulin subkutan.

Selain itu, hal yang juga perlu diperhatikan adalah derajat bukti manfaat penggunaan insulin infus intravena. Hal tersebut telah disebutkan dalam jurnal yang ditulis oleh Clement et al (2004) (lihat Tabel 7).

c. Protokol insulin infus intravena

Bagi pasien kritis pascabedah yang dirawat di ruang intensif, protokol terapi insulin yang dapat dipakai sebagai acuan adalah protokol yang dipaparkan oleh Van den Berghe (dapat dilihat pada Tabel 8). Cara pemberian yang lain dapat dilihat pada lampiran.

**Tabel 7. Indikasi insulin infus intravena pasien bukan hamil**

Ketoasidosis diabetik dan keadaan hiperosmolar	A
Infark miokard atau syok kardiogenik	A
Pasien kritis pasca bedah yang membutuhkan ventilasi mekanik	A
Periode pascaoperatif setelah pembedahan jantung	B
Preoperatif umum, intraoperatif, dan perawatan pascaoperatif	C
Strategi penyesuaian dosis, antisipasi untuk memulai atau memulai kembali terapi insulin subkutan pada diabetes tipe 1 atau diabetes tipe 2	C
Transplantasi organ	E
<i>Stroke</i>	E
Eksaserbasi hiperglikemia selama terapi glukokortikoid dosis tinggi	E
NPO ( <i>nothing by mouth</i> ) status pada diabetes tipe 1	E

*Clemet et al, 2004*

*Endocr Pract. 2004; 10 (Suppl 2): 71-80*

*Catatan: Kategori yang paling baik/dianjurkan adalah pada level A*

**Tabel 8. Protokol terapi insulin infus intravena**

Pemeriksaan	Kadar gula darah	Tindakan
Periksa kadar glukosa darah saat pasien masuk ICU	> 220 mg/dL	Mulai insulin 2-4 unit/jam
	110-220 mg/dL	Mulai insulin 1-2 unit/jam
	< 110 mg/dL	Periksa glukosa darah tiap 4 jam, insulin tidak diberikan
Periksa glukosa darah tiap 1-2 jam sampai kadar normal	> 140 mg/dL	Naikkan insulin 1-2 unit/jam
	110-140 mg/dL	Naikkan insulin 0.5-1 unit/jam
	Bila tercapai kadar normal	Sesuaikan insulin 0.1-0.5 unit/jam
Periksa glukosa setiap 4 jam	Bila kadar glukosa mendekati normal	Sesuaikan insulin 0.1-0.5 unit/jam Insulin dipertahankan
	Kadar glukosa normal	Turunkan insulin setengahnya
	Kadar glukosa darah turun bertahap	Turunkan insulin, periksa glukosa darah tiap 1 jam
	60-80 mg/dl	Stop insulin infus, periksa gula darah tiap 1 jam, berikan glukosa
	40-60 mg/dl	10 g bolus intravena

*Van den Berghe, 2001*

Protokol ini dimulai dengan tahap persiapan yaitu dengan memberikan infus D5% 100cc/jam. Setelah itu, bila terdapat fasilitas syringe pump, siapkan 50 unit insulin reguler (RI) dalam spuit berukuran 50 cc, kemudian encerkan dengan larutan NaCl 0,9 % hingga mencapai 50 cc (1 cc NaCl = 1 unit RI). Bila diperlukan 1,5 unit insulin/jam, petugas tinggal mengatur kecepatan tetesan 1,5 cc/jam. Dapat pula diberikan 125 RI dalam 250 ml larutan NaCl 0,9%, yang berarti setiap 2 cc NaCl = 1 unit RI.

Bila tidak tersedia syringe pump, dapat digunakan botol infus 500 cc larutan NaCl 0,9%. Masukkan 12 unit RI (dapat juga 6 unit atau angka lain, sebab nantinya akan diperhitungkan dalam tetesan) ke dalam botol infus 500 cc larutan NaCl 0.9%. Bila dibutuhkan 1 unit insulin/jam, maka dalam botol infus yang berisi 12 unit RI, diatur kecepatan tetesan 12 jam/botol, sehingga 12 unit RI akan habis dalam 12 jam. Bila dibutuhkan 2 unit perjam, kecepatan tetesan infus diatur menjadi 6 jam/botol, karena 12 unit RI akan habis dalam 6 jam, demikian seterusnya, tetesan diatur sesuai permintaan. Sebagai patokan tetesan, 1 cc cairan infus = 20 tetesan makro = 60 tetesan mikro.

**d. Peralihan insulin infus intravena ke insulin subkutan**

Setelah kadar glukosa darah stabil dan pasien mulai mendapatkan makanan, terapi insulin dapat dialihkan menjadi jalur subkutan dengan tetap memperhatikan kaidah terapi insulin basal dan bolus, serta disesuaikan dengan pola respon insulin fisiologis. Sebelum terapi insulin infus intravena dihentikan, terapi insulin subkutan sebaiknya sudah dimulai supaya diperoleh waktu yang cukup untuk awitan kerja insulin. Terapi insulin infus intravena dapat dihentikan 2 jam setelah pemberian insulin subkutan.

Kebutuhan insulin subkutan dihitung berdasarkan total kebutuhan insulin infus intravena dalam 24 jam. Dosis total harian insulin subkutan adalah 80% dari dosis total insulin infus intravena selama 24 jam. Dosis total harian tersebut dibagi menjadi dosis

insulin basal dan insulin bolus subkutan. Dosis insulin basal adalah sebesar 50% dari dosis harian total.

Jenis insulin yang diberikan biasanya long acting insulin (lebih baik digunakan insulin yang tidak memiliki puncak kerja/peak, seperti insulin glargine atau detemir). Dosis insulin bolus subkutan adalah 50% dari dosis harian total subkutan. Dalam pemberiannya, dosis dibagi rata sesuai jumlah kali makan, umumnya 3 kali/hari. Jenis insulin yang diberikan berupa short atau rapid acting insulin. Contoh perhitungan dosis insulin subkutan dapat dilihat pada tabel 9.

**Tabel 9. Cara perhitungan dosis insulin subkutan**

Pasien dengan terapi insulin infus intravena 2 U/jam selama 6 jam terakhir, rekomendasi dosis adalah:

- Dosis subkutan/hari adalah 80% dari insulin total harian (ITH) yang diberikan secara infus intravena:
  - $80\% \times (2\text{U/jam} \times 24) = 38 \text{ U}$
- Dosis insulin basal: 50% dari DTH subkutan :
  - $50\% \times 38 \text{ U} = 19 \text{ U}$  (insulin analog *long-acting*)
- Dosis total bolus: 50% dari DTH subkutan:
  - $50\% \times 38 \text{ U} = 19 \text{ U}$  total prandial (insulin analog *rapid-acting*)
  - Jika pasien makan 3x/hari maka diberikan 6 U setiap kali makan
- Dosis koreksi:
  - (glukosa darah aktual – glukosa darah sasaran) : faktor koreksi
  - Faktor koreksi =  $1500 : 38 = \sim 40 \text{ mg/dl}$   
(Formula ini menggunakan insulin regular) Faktor koreksi untuk insulin analog =  $1700 : 38 = \sim 40 \text{ mg/dl}$

*Bode et al, 2004*

## 2. Insulin subkutan

Walaupun penggunaan terapi obat antidiabetik oral masih memungkinkan untuk diberikan pada pasien diabetes melitus yang dirawat di rumah sakit, tapi bagi pasien yang akan menjalani pembedahan atau memiliki penyakit berat sebaiknya digunakan terapi insulin.’

Ada beberapa bentuk pemberian insulin subkutan pada pasien yang dirawat di rumah sakit, antara lain insulin terjadwal

(scheduled atau programmed insulin) dan insulin koreksi. Program pemberian insulin terjadwal terbagi atas kebutuhan insulin basal dan insulin prandial. Insulin basal dapat diberikan dengan menggunakan pompa insulin (CSII), insulin kerja intermediate

**Tabel 10. Protokol terapi insulin subkutan**

Perhitungan dosis insulin awal	
Glargine	10 U sebelum tidur
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 U pada keadaan yang dikhawatirkan terjadi hipoglikemia</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• 15 U pada pasien DM tipe 2, obesitas, infeksi, luka terbuka, dalam terapi steroid, pasca CABG</li></ul>
Insulin <i>short /rapid acting</i>	0,1 U/kg tiap makan
	Sesuaikan atau berikan setelah makan pada pola makan yang tidak teratur
<i>Periksa glukosa saat makan dan sebelum tidur – insulin tambahan</i>	
200-299 mg/dL	Tambah insulin rapid acting, 0,075 U/kgBB
>300 mg/dL	Tambah insulin rapid acting 0,1 U/kgBB
<i>Sesuaikan dosis glargine untuk mempertahankan glukosa darah puasa 80-110 mg/dL</i>	
Jika tercapai	Sesuaikan insulin rapid acting untuk mencapai kadar glukosa darah sebelum makan dan sebelum tidur 120-200 mg/dL

Jika protokol dimulai dengan pemberian NPH (bukan glargine/detemir), maka dosis yang diberikan 0,25 U/kgBB NPH saat makan pagi dan sebelum tidur (0,15 U/kgBB bila kuatir terjadi hipoglikemia ; 0,35 U/kg untuk kondisi dengan peningkatan kebutuhan insulin basal). Selain itu, tetap diberikan 0,1 U/kgBB *rapid acting insulin* setiap makan.

(NPH atau premixed) 2-4 kali sehari, atau insulin analog kerja panjang. Sementara itu, kebutuhan insulin prandial dapat dipenuhi dengan insulin kerja cepat (insulin regular atau rapid acting insulin analog). Insulin tersebut diberikan sebelum makan atau setelah makan (hanya untuk penggunaan rapid acting insulin analog) apabila jadwal dan jumlah asupan makanan tidak pasti (lihat juga Tabel 2).

Rekomendasi jenis dan dosis pemberian insulin subkutan pada pasien DMT1 dan DMT2 yang mendapatkan makanan secara oral dapat dilihat pada Tabel 10.

## VI. Terapi insulin pada Pasien Perioperatif

Beberapa persiapan sebelum operasi, antara lain melakukan pengendalian metabolik (kadar glukosa darah puasa < 140 mg/dL, kadar glukosa darah 2 jam setelah makan <200 mg/dL), serta menentukan keadaan kardiovaskular, neurologi, dan fungsi ginjal. Penatalaksanaan pasien DM perioperatif tergantung dari berat ringannya tindakan pembedahan.

### A. Operasi kecil

Penggunaan obat antidiabetik oral atau insulin dapat diteruskan bila kadar glukosa darah sudah terkendali dengan baik. Pasien-pasien ini tidak memerlukan persiapan khusus seperti puasa dan sesudah tindakan dapat makan seperti biasa.

### B. Operasi sedang

Operasi sedang yang elektif merupakan kasus yang paling sering ditemukan oleh para spesialis penyakit dalam saat persiapan prabedah seperti operasi laparatomi, bedah tumor kandungan, bedah tulang, dan bedah saraf. Persiapannya sama dengan operasi besar, yang pada dasarnya harus dilakukan sebaik mungkin sebelum menjalani tindakan operasi. Perlu dicatat kepentingan pemantauan kadar glukosa darah selama operasi. Untuk hal tersebut petugas cukup menggunakan *reflectance meter* yang dapat digunakan di kamar operasi. Operasi yang lama dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Bila kadar glukosa darah tinggi maka perlu diberikan insulin.

### C. Operasi besar

Bagi pasien yang akan menjalani operasi besar yang memerlukan anestesi umum dan dipuasakan, dibutuhkan infus insulin dan glukosa serta pemantauan kadar glukosa darah setiap jam. Pemberian infus insulin dan glukosa dapat diberikan secara terpisah, misalnya insulin kerja singkat dimasukkan ke dalam larutan NaCl 0,9% dengan konsentrasi 0,5 unit/ml dan larutan dekstrose 5% atau 10% tergantung keperluan. Infus insulin ditambahkan pada infus dekstrosa dan kecepatan infus disesuaikan dengan kadar glukosa darah (untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 11). Pada operasi yang memerlukan pembatasan cairan seperti pada pasien gagal ginjal dan penyakit jantung kongestif, sebagai asupan karbohidrat dapat digunakan dekstrosa 50%.

Tindakan operasi jantung dan pintas kardiopulmonar seringkali memerlukan dosis insulin yang tinggi untuk mengendalikan kadar glukosa darah dengan baik. Pengendalian kadar glukosa darah yang baik selama operasi akan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien DM. Kadar glukosa darah yang baik pada persiapan dan selama operasi dipertahankan pada kadar 100–125 mg/dL. Hal yang perlu mendapat perhatian pada pasien DM yang memerlukan tindakan operasi darurat adalah waktu terakhir mendapat suntikan insulin dan penilaian status metabolik melalui pemantauan kadar glukosa darah.

Bagi pasien yang akan menjalani operasi elektif, pemberian insulin umumnya dimulai apabila ditemukan kadar glukosa darah lebih dari 140 mg/dL. Sementara itu, bagi pasien DM di ruang intensif yang akan menjalani operasi, insulin dapat mulai diberikan bila kadar glukosa darah lebih dari 110 mg/dL. Target kadar glukosa darah yang diinginkan untuk pasien kritis yang akan menjalani operasi adalah 80 – 110 mg/dL, sementara untuk pasien dengan operasi lainnya, target kadar glukosa darah adalah 90-140 mg/dL.

## D. Penatalaksanaan pasca tindakan operasi

Pada operasi besar, infus dekstrosa dan insulin harus diteruskan sampai pasien bisa makan, kemudian dimulai dengan pemberian insulin subkutan sesuai kebutuhan. Bagi pasien yang memerlukan nutrisi enteral tetap dianjurkan pemberian insulin kerja singkat setiap enam jam dan perlu pengawasan untuk menghindari terjadinya hipoglikemia. Pasien yang tidak bisa makan dan harus mendapat nutrisi parenteral dapat mengalami gangguan metabolik yang berat. Penggunaan infus insulin pada pasien-pasien tersebut mengikuti aturan dosis seperti yang ditunjukkan pada tabel 2. Kadar glukosa darah dipertahankan pada kisaran 80 – 110 mg/dL untuk pasien kritis dan kisaran 90 – 140 mg/dL untuk pasien operasi lainnya.

**Tabel 11. Protokol infus insulin-glukosa untuk perioperatif**

Glukosa darah Mg/dL	Infus Insulin		Dextrose 5%	Dextrose 50%
	ml/jam	unit/jam	ml/jam	ml/jam
? 70 *	1,0	0,5	150	25
71 – 100	2,0	1,0	125	22
101 – 150	3,0	1,5	100	20
151 – 200	4,0	2,0	75	17
201 – 250	6,0	3,0	50	12
251 – 300	8,0	4,0	0	0
≥ 300	12,0	6,0	0	0

\* Berikan bolus intravena dekstrosa 40% 10 ml dan ukur glukosa darah 15 menit kemudian

## VII. Terapi insulin pada Krisis Hiperglikemia: Ketoasidosis Diabetik dan Status Hiperglikemia Hiperosmolar

### A. Definisi dan diagnosis

Ketoasidosis diabetik (disingkat KAD) dan status hiperglikemia hiperosmolar (disingkat SHH) merupakan komplikasi metabolik akut paling serius pada pasien diabetes melitus. Manifestasi utamanya adalah kekurangan insulin dan hiperglikemia yang berat. SHH terjadi ketika defisiensi insulin yang relatif (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 ( $\geq 250$  mg/dL), ketosis darah atau urin, dan asidemia ( $\text{pH} < 7.3$ ).

### B. 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.

## 1. Insulin

### a. Insulin infus intravena dosis rendah berkelanjutan

Insulin regular intravena memiliki waktu paruh 4–5 menit, sementara pemberian insulin secara intramuskular atau subkutan memiliki waktu paruh sekitar 2–4 jam.

Insulin infus 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 9. Pemberian insulin infus intravena dosis rendah 4–8 unit/jam menghasilkan kadar insulin sekitar 100 uU/ml dan dapat menekan glukoneogenesis dan lipolisis sebanyak 100%.

Cara pemberian infus insulin dosis rendah berkelanjutan dikaitkan dengan komplikasi metabolik seperti hipoglikemia, hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlaktatemia, dan disequilibrium osmotik yang lebih jarang dibandingkan dengan cara terapi insulin dengan dosis besar secara berkala atau intermiten.

### b. Insulin intramuskular

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

**Tabel 12. Panduan cara pemberian insulin pada pasien KAD dan SHH dewasa**

- Pemberian awal intravena 10 U atau 0,15 U/ kg berat badan (BB)
- Infus insulin reguler (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 Dekstrose 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)

### **c. Insulin subkutan**

Terapi insulin subkutan juga dapat digunakan pada pasien KAD. Namun, untuk mencapai kadar insulin puncak dibutuhkan waktu yang lebih 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 intramuskular.

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 infus insulin dimulai. Insulin infus 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 infus insulin harus selalu disesuaikan. Bila faktor-faktor lain penyebab penurunan kadar glukosa darah sudah dapat disingkirkan dan penurunan kadar glukosa darah kurang dari 50 mg/dL/jam, maka kecepatan infus 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 infus harus dikurangi menjadi 0,05-0,1 U/kgBB/jam sampai pasien mampu minum atau makan. Pada tahap ini, insulin subkutan dapat mulai diberikan, sementara infus 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 infus 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.

## VIII. Komplikasi Terapi Insulin

### A. Hipoglikemia

Komplikasi terapi insulin yang paling penting adalah hipoglikemia. Terapi insulin intensif untuk mencapai sasaran kendali glukosa darah yang normal atau mendekati normal cenderung meningkatkan risiko hipoglikemia. Edukasi terhadap pasien dan penggunaan rejimen terapi insulin yang mendekati fisiologis dapat mengurangi frekuensi hipoglikemia.

### B. Peningkatan berat badan

Pada pasien dengan kendali glukosa yang buruk, peningkatan berat badan tidak dapat dihindari karena terapi insulin memulihkan massa otot dan lemak (pengaruh anabolik insulin). Penyebab peningkatan berat badan yang lain adalah makan yang berlebihan serta kebiasaan mengudap untuk menghindari hipoglikemia. Pasien yang menjalani terapi insulin umumnya melakukan diet yang lebih longgar dibandingkan dengan diet ketat saat terapi dengan obat antidiabetik oral. Hal tersebut juga dapat menyebabkan peningkatan berat badan.

### C. Edema insulin

Edema dapat muncul pada pasien yang memiliki kendali glukosa darah buruk (termasuk pasien KAD) akibat retensi garam dan air yang akut. Edema dapat menghilang secara spontan dalam beberapa hari. Kadang-kadang dibutuhkan terapi diuretika untuk menatalaksana hal tersebut.

#### **D. Reaksi lokal terhadap suntikan insulin**

Lipohipertrofi merupakan pertumbuhan jaringan lemak yang berlebihan akibat pengaruh lipogenik dan *growth-promoting* dari kadar insulin yang tinggi di tempat penyuntikan. Hal itu dapat muncul pada pasien yang menjalani beberapa kali penyuntikan dalam sehari dan tidak melakukan rotasi tempat penyuntikan. Lipoatrofi adalah hilangnya jaringan lemak pada tempat penyuntikan. Saat ini, dengan penggunaan sediaan insulin yang sangat murni, lipoatrofi sudah sangat jarang terjadi.

#### **E. Alergi**

Saat ini, dengan penggunaan sediaan insulin yang sangat murni, alergi insulin sudah sangat jarang terjadi.

## IX. Keuntungan dan Kerugian Terapi Insulin

Pertimbangan keuntungan dan kerugian dalam terapi insulin pada pasien yang dirawat di rumah sakit hendaknya menjadi perhatian bagi dokter yang merawat. Secara umum berbagai keuntungan terapi insulin sudah banyak diketahui. Pada pasien yang dirawat di rumah sakit, terapi insulin dapat menyelamatkan jiwa. Namun demikian, bila cara pemberian dan pemantauan kurang memadai, hal itu dapat mengancam jiwa pasien.

Kesalahan terapi insulin cukup sering ditemukan dan menjadi masalah klinis yang penting. Bahkan terapi insulin termasuk dalam lima besar “pengobatan berisiko tinggi (*high-risk medication*)” bagi pasien di rumah sakit. Sebagian besar kesalahan tersebut terkait dengan kondisi hiperglikemia dan sebagian lagi akibat hipoglikemia. Jenis kesalahan tersebut antara lain disebabkan keterbatasan dalam hal ketrampilan (*skill-based*), cara atau protokol (*rule-based*), dan pengetahuan (*knowledge-based*) dalam hal penggunaan insulin.

Banyak data yang menunjukkan bahwa hiperglikemia dikaitkan dengan buruknya luaran klinik. Sebagai contoh, kesalahan dalam terapi insulin sebelum pembedahan pada pasien DMT1 akan mengakibatkan KAD dan kematian. Hipoglikemia, walaupun frekuensinya lebih sedikit, namun juga dapat mengakibatkan kematian. Bahaya yang dapat diakibatkan oleh serangan hipoglikemia meliputi kecelakaan seperti jatuh, mual, muntah, respon hipertensi yang mengakibatkan iskemia miokard.

Untuk menghindari bahaya-bahaya di atas, terapi insulin hendaknya diberikan sesuai dengan protokol yang telah ditetapkan. Selain itu, perlu dilakukan pemantauan yang memadai. Sebagai contoh, terapi insulin intensif dengan cara infus intravena hanya dapat diberikan pada pasien khusus serta dilakukan di ruang intensif.



## X. Daftar Pustaka

- American Diabetes Association. Practical insulin. A handbook for prescribers. ADA edisi 2004.
- Adam JMF. Penatalaksanaan endokrin darurat. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Makassar, 2002.
- American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. American College of Endocrinology Position Statement on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *Endocr Pract.* 2004;10: 77-81.
- American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S94 – S102.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29: S4-S42.
- Aviles-Santa L, Raskin P. Surgery and anesthesia. In *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*, Lebovitz HE (ed), American Diabetes Association, 4 th ed, 2004, p. 247-258.
- Bethel MA, Feinglos MN. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 199-204.
- Bode BW, Braihwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. ACE inpatient diabetes and metabolic control concensus conference. *Endocr Pract.* 2004; 10 (Suppl 2): 71-80.
- Campbell KB, Braithwaite SS. Hospital management of hyperglycemia. *Clinical Diabetes* 2004; 22: 81-88
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A Systematic Overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
- Cheng AYY, Zinman B, Khan CR, et al. (Eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourth Edition. Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG,

- Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591.
- Davidson MB, Dulan S, Duran P, Bazargan M. Indirect support for the use of supplement insulin in hospitalized insulin-requiring diabetes patients. *Diabetes Care* 2004; 27:2260-2261
- Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Inves* 2005; 115:
- Del Prato S, Felton AN, Munro N, Nesto R, Zimmet PZ, Zinman B. Improving glucose management: Ten step to get more patients with type 2 diabetes to glycemic goal. *Int J Clin Pract* 2005;59: 1345-1355.
- Furnary Anthony P, Kathryn JZ, Gary L, Grunkemeier, Albert S. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-60.
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocrine Rev* 2004;25:153-175.
- Gill GV, Alberti KGMM. The care of the diabetic patient during surgery. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (Eds). John Wiley & Sons, England, 2004, p. 1741- 1749.
- Goldberg P, Silvio I. Selling root canals: lesson learned from implementing a hospital insulin infusion protocol. *Diabetes Spectrum*. 2005; 18: 28-33.
- Hirsch I. Effect of insulin therapy on nonglycemic variables during acute illness. *Endocrine Pract* 2004;10:63-70.
- Hirsch IB. Insulin Analog. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183.
- Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright Jr. E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 78-86
- Krentz AJ, Natrass M. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic hyperglycaemia and lactic acidosis. In: *Textbook of Diabetes*, Pickup JC and Williams G (Eds.), Blackwell Publishing, 2003, p. 32.1.
- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.

- Le Roith. Molecular Mechanism By Which Metabolic Control May Improve Outcomes. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl 2): 57-62.
- Lteif A, Mather K. Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular disease: update on mechanistic linkages. *Can J Cardiol* 2004; 20: 66B-72B.
- Magee MF, Clement S. Subcutaneous insulin therapy in the hospital setting: issues, concerns and implementation. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl 2): 82-88.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99: 2626-2632, 1999.
- Malmberg K, Group DS. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
- Moghissi E. Hospital management of diabetes: beyond the sliding scale. *CCJM* 2004; 71: 801-808.
- Moulik PK, Nethaji C , Khaleeli AA. Misleading electrocardio-graphic results in patient with hyperkalaemia and diabetic ketoacidosis. *BMJ* 2002; 325: 1346-1347.
- Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative Review: A Rational Approach to Starting Insulin Therapy. *Ann Intern med* 2006; 145: 125-134
- Nathan M, Jack L. Insulin management of hospitalized diabetic patients. In: Leahy Jack L, Cefalu William T, eds. *Insulin therapy*. New-York Basel : Marcel Dekker, Inc ; 2002, p.153-70.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
- PB Perkeni. *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2*. 2006
- Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KGMM, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia the glucose insulin in stroke trial

(GIST). *Stroke* 1999;30:793-799.

Thompson CL, Dunn KC, Kearns LE, Braithwaite SS. Hyperglycemia in the hospital. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 20-27.

Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982, 2002.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367, 2001.

Williams G, Pickup J. Diabetic ketoacidosis, non-ketotic hyperosmolar coma, and lactic acidosis. *Handbook of Diabetes*, Blackwell Science, 1988, p.45.

Wyckoff J, Abrahamson MJ. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*, Kahn CR, Weir

## TIM KONSENSUS INSULIN

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD

Prof. dr. Djoko Wahono Soeatmadji, SpPD-KEMD

Prof. H.A.H Asdie, SpPD-KEMD

Prof. John MF Adam, SpPD-KEMD

Prof. Dr. dr. Sidartawan Soegondo, SpPD-KEMD, FACE

Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD

Prof Dr.dr. Karel Pandelaki, SpPD-KEMD

dr. Alfien Sukran, SpPD-KEMD

dr. Pradana Soewondo, SpPD-KEMD

dr. Soebagijo Adi, SpPD-KEMD

dr. Agus Sambo, SpPD-KEMD

dr. Em Yunir, SpPD

dr. Made Ratna Saraswati, SpPD