

PERKENI



PERKUMPULAN
ENDOKRINOLOGI
INDONESIA



PEDOMAN

TERAPI INSULIN
PADA PASIEN DIABETES MELITUS
2019



COPYRIGHT

PEDOMAN TERAPI INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS 2019

TIM PENYUSUN REVISI

Ketua:

Dr. Dr. Sony Wibisono, SpPD-KEMD

Anggota Tim:

Prof. dr. Joko Wahono Soeatmadji, SpPD-KEMD

Prof. Dr. dr. Agung Pranoto, SpPD-KEMD, M. Kes

Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pelayun, SpPD-KEMD

dr. Alwi Shahab, SpPD-KEMD

dr. Mardianto, SpPD-KEMD

Dr. dr. Jazil Karimi, SpPD-KEMD

Dr. dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD-KEMD

Penerbit

PB PERKENI

PEDOMAN TERAPI INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS 2019

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Pedoman Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus 2019

Disusun oleh:

Tim Penyusun Buku Pedoman Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus 2019

Penerbit: PB PERKENI

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

© 2019 Program dilaksanakan tanpa ada `conflict of interest' dan intervensi dari pihak manapun, baik terhadap materi ilmiah maupun aktivitasnya.

Cetak pertama: Desember 2019

ISBN: 978-602-53035-4-8



9 786025 303548

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami haturkan kehadapan Tuhan Yang Mahaesa bahwa buku PEDOMAN TERAPI INSULIN PERKENI 2019 akhirnya bisa diterbitkan. Tujuan dari penulisan buku pedoman terapi insulin ini yaitu sebagai panduan bagi sejawat dokter yang mempunyai kewenangan dalam merawat pasien Diabetes Mellitus (DM) yang memerlukan terapi insulin. Pedoman ini merupakan penyempurnaan isi dari edisi 2015 dan telah disusun berdasarkan literatur terbaru serta pengalaman ahli.

Seperti diketahui bahwa jumlah pasien DM di Indonesia terus meningkat. Kesadaran hidup sehat yang rendah serta kurangnya kepatuhan minum obat hipoglikemia oral (OHO) dapat membuat seseorang jatuh ke dalam kondisi komplikasi DM sehingga sering kali membutuhkan terapi insulin. Saat ini sediaan insulin telah diproduksi dalam berbagai jenis dengan spesifikasi yang berbeda-beda dan penggunaannya dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Oleh karena itu, untuk mencapai keberhasilan terapi diperlukan sebuah pedoman terapi insulin guna memberikan pilihan terapi insulin yang tepat sesuai kebutuhan pasien.

Terima kasih kepada Tim penyusun yang diketuai oleh. Dr. dr. Sony Wibisono Mudjanarko, SpPD-KEMD dan juga semua pihak yang telah membantu penyusunan buku pedoman. Kami berharap semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi para sejawat dalam memberikan pelayanan yang terbaik untuk pasien DM.

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

Ketua Umum PB PERKENI

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II SEDIAAN INSULIN	2
A. JENIS INSULIN	2
A.1. Jenis	2
A.2. Lama Kerja (Pemberian Subkutan)	2
B. KONSEP INSULIN BASAL DAN PRANDIAL	8
C. INSULIN BIOSIMILAR	8
D. INSULIN <i>PREMIXED</i>	9
E. <i>FIXED-RATIO CO-FORMULATION OF BASAL INSULIN AND GLP-1 RECEPTOR AGONIST (FRC INSULIN/GLP-1 RA)</i>	9
F. FUNGSI DAN EFEK INSULIN	10
BAB III TERAPI INSULIN PADA RAWAT JALAN	11
A. FARMAKOTERAPI	11
B. INDIKASI INSULIN	11
B.1. Indikasi Absolut	11
B.2. Indikasi Temporer	12
C. MEMULAI TERAPI INSULIN	12
C.1. DMT1	12
C.1.1. DMT1 pada masa transisi remaja menjadi dewasa	14
C.2. DMT2	16
C.3. Terapi Insulin pada Keadaan Khusus	17
C.3.1. Kehamilan	17
C.3.2. Gagal ginjal	17
C.3.3. Penyakit hati	18
C.3.4. Lanjut usia	18
C.3.5. Steroid	18
D. MENENTUKAN JENIS INSULIN	18
E. STRATEGI PRAKTIS TERAPI INSULIN	21
F. CARA PEMBERIAN INSULIN	23

G. SASARAN KENDALI GLIKEMIK.....	23
BAB IV TERAPI INSULIN PADA PASIEN DM DENGAN TERAPI STEROID	25
A. FAKTOR PREDISPOSISI	25
B. SASARAN GLUKOSA DARAH PASIEN DM DENGAN PEMAKAIAN STEROID	25
C. PILIHAN INSULIN	25
D. TERAPI INSULIN PADA PASIEN DM DENGAN TERAPI STEROID.....	26
E. TERAPI INSULIN PADA PASIEN HIPERGLIKEMIA KARENA INDUKSI STEROID	27
E.1. DMT2.....	27
E.1.1. Regimen insulin premixed	27
E.1.2. Basal bolus	27
E.2. DMT1.....	28
E.3. Monitoring Glukosa Darah	31
BAB V TERAPI INSULIN PADA PASIEN RAWAT INAP DENGAN HIPERGLIKEMIA.....	32
A. INDIKASI	32
B. SASARAN KENDALI GLIKEMIK.....	33
C. KEBUTUHAN INSULIN PADA PASIEN RAWAT INAP	33
D. PROTOKOL TERAPI INSULIN	35
D.1. Terapi Insulin IV Kontinyu	35
D.2. Regimen SK Dosis Terbagi	37
D.3. Regimen SK Dosis Koreksional	37
E. PEMANTAUAN GLUKOSA DARAH.....	38
F. TRANSISI DARI INTRAVENA KE SUBKUTAN	39
BAB VI TERAPI INSULIN PADA PASIEN PERIOPERATIF	41
BAB VII TERAPI INSULIN PADA KRISIS HIPERGLIKEMIA.....	43
A. DEFINISI DAN DIAGNOSIS.....	43
B. TERAPI	45
B.1. Metode Pemberian Insulin pada Krisis Hiperglikemia	45
B.1.1. Insulin infus IV kontinyu dosis rendah	45
B.1.2. Insulin intramuskular	46
B.1.3. Insulin subkutan	46
BAB VIII KEAMANAN DAN EFEK SAMPING INSULIN	49
A. PENGGUNAAN PADA WANITA HAMIL	49
B. HIPOGLIKEMIA	50

C. KENAIKAN BERAT BADAN.....	51
D. EDEMA INSULIN	52
E. LIPODISTROFI (LIPOATROFI DAN LIPOHIPERTROFI)	52
BAB IX TEKNIK PENYUNTIKAN DAN PENYIMPANAN INSULIN.....	53
A. TEKNIK PENYUNTIKAN INSULIN	53
B. TEKNIK PENYIMPANAN INSULIN	54
DAFTAR PUSTAKA.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1.	Pola Farmakokinetik Berbagai Jenis Insulin.....	7
Gambar II.2.	<i>Map of Insulin with 35 Multiple Effect</i>	10
Gambar III.1.	Algoritma Strategi Umum Terapi Insulin pada Pasien Dewasa dengan DMT2 Rawat Jalan	22
Gambar IV.1.	Algoritma Kontrol Glukosa Darah pada Pasien DM Terinduksi Steroid	28
Gambar V.1.	Kebutuhan Insulin pada Pasien Rawat Inap	34
Gambar V.2.	Insulin IV Kontinyu pada Pasien Rawat Inap	36
Gambar VI.1.	Skema Tata Laksana Pasien Perioperatif	41
Gambar VI.2.	Tata Laksana Insulin Perioperatif pada DMT2	42

DAFTAR TABEL

Tabel II.1.	Karakteristik Sediaan Insulin	4
Tabel III.1.	Regimen Terapi insulin pada Anak-Anak Pasien DMT1	14
Tabel III.2.	Sasaran Kendali Glikemik Pada Masa Transisi DMT1	15
Tabel III.3.	Rekomendasi ADA 2019 Terapi Insulin untuk Pasien Dewasa dengan DMT1	16
Tabel III.4.	Rekomendasi WHO 2019 Terapi Insulin untuk Pasien Dewasa dengan DMT2	17
Tabel III.5.	Kelebihan dan Kekurangan Human Insulin dan Insulin Analog	20
Tabel III.6.	Penyesuaian Dosis Insulin Basal	21
Tabel III.7.	Sasaran Glikemik untuk Pasien DM	24
Tabel IV.1.	Petunjuk Umum Terapi Insulin pada Pasien DM dengan Terapi Steroid	26
Tabel IV.2.	Petunjuk Umum Terapi Insulin pada Pasien Dewasa dengan DMT2 dan Terapi Steroid	27
Tabel IV.3.	Petunjuk Umum Pasien Dewasa dengan DMT1 dan Terapi Steroid	28
Tabel IV.4.	Petunjuk Penanganan Hiperglikemia yang Diinduksi Steroid pada Pasien Rawat Inap (Satu atau lebih pemeriksaan glukosa darah > 180 mg/dL setelah diterapi glukokortikoid)	29
Tabel IV.5.	Petunjuk Penanganan Hiperglikemia yang diinduksi Steroid pada Pasien Rawat Jalan (Dosis sesuai berat badan)	30
Tabel IV.6.	Petunjuk Monitoring Glukosa Darah Pasien DM dengan Pemakaian Steroid.....	31
Tabel V.1.	Regimen Terapi Dosis Insulin Terbagi pada Pasien Rawat Inap	37
Tabel V.2.	Regimen Terapi Dosis Insulin Koreksional pada Pasien Rawat Inap.....	38
Tabel V.3.	Pemantauan Glukosa Darah pada Pasien Rawat Inap.....	39
Tabel V.4.	Contoh Perhitungan Perubahan Dosis Insulin dari Pemberian Infus Intravena ke Subkutan.....	40

Tabel VI.1.	Strategi Pemberian Insulin pada Pasien Perioperatif	42
Tabel VII.1.	Kriteria Diagnosis KAD dan SHH	44
Tabel VII.2.	Skema Penatalaksanaan Ketoasidosis Diabetik dan Sindroma Hiperosmolar Hiperglikemia.....	47
Tabel IX.1.	Klasifikasi Hipoglikemia Menurut ADA 2019	51

BAB I

PENDAHULUAN

Federasi Diabetes Internasional (IDF) Atlas 2017 edisi ke-8 mengungkapkan Indonesia saat ini menduduki peringkat ke-6 dunia dengan jumlah pasien terbesar yaitu sebanyak 10,3 juta jiwa. Angka tersebut diprediksi akan terus meningkat hingga 16,7 juta jiwa pada tahun 2045.¹ Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) Tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi pasien diabetes naik menjadi 8,5% dari 6,9% (Tahun 2013).² Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kompleks dan progresif yang terapinya secara bertahap perlu ditingkatkan.³ Jika tidak dikelola dengan baik DM dapat menyebabkan terjadinya komplikasi jangka panjang. Kendali glukosa darah pasien DM dapat dicapai mulai dari perubahan pola hidup, obat anti hiperglikemia oral, hingga insulin.^{4,5,6,7,8}

Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1), Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), DM tipe lain, maupun Diabetes Gestasional yang membutuhkan insulin perlu dikonsultasikan pada sejawat penyakit dalam atau sejawat konsultan endokrin untuk menentukan jenis maupun dosis insulin.^{9,10} Buku konsensus ini kami tulis sebagai panduan yang sangat informatif, praktis, dan aktual disusun berdasar pengalaman serta pengetahuan yang mendalam dari berbagai sumber. Buku ini sangat tepat untuk sejawat penyakit dalam dan sejawat konsultan endokrin dalam pengelolaan pasien DM yang membutuhkan insulin.

BAB II

SEDIAAN INSULIN

Insulin telah digunakan sejak tahun 1922, lama sebelum obat hipoglikemik oral ditemukan.¹¹ Tujuan terapi insulin adalah menirukan pola sekresi insulin endogen pada individu normal.¹² Oleh sebab itu setiap dokter harus memahami farmakokinetik dan farmakodinamik sediaan insulin, agar dalam praktek sehari-hari dapat menggunakan insulin dengan tepat tanpa efek samping.

A. JENIS INSULIN

Saat ini di Indonesia tersedia berbagai jenis insulin dan dapat dikelompokkan berdasarkan:

A.1. Jenis

- a. *Human Insulin*⁹
- b. Insulin analog¹³
- c. Insulin biosimilar¹⁴

A.2. Lama Kerja (Pemberian Subkutan)

- a. Insulin kerja pendek/cepat (insulin prandial): lama kerja 4 → 8 jam, digunakan untuk mengendalikan glukosa darah sesudah makan, dan diberikan sesaat sebelum makan.¹⁵ Contoh: *Human Insulin* regular kerja pendek (diberikan 30 → 45 menit sebelum makan dengan lama kerja 6 → 8 jam), insulin analog kerja cepat (diberikan 5 → 15 menit sebelum makan dengan lama kerja 4 → 6 jam).^{16,17}
- b. Insulin kerja menengah: lama kerja 8 → 12 jam, diabsorpsi lebih lambat, dan menirukan pola sekresi insulin endogen (insulin basal). Digunakan untuk mengendalikan glukosa darah puasa (saat tidak makan/puasa). Contoh: *Human Insulin* NPH.¹⁸
- c. Insulin kerja panjang: lama kerja 12 → 24 jam, diabsorpsi lebih lambat, mengendalikan glukosa darah puasa. Digunakan 1 kali (malam hari

sebelum tidur) atau 2 kali (pagi dan malam hari). Contoh: insulin analog kerja panjang.¹⁹

- d. Untuk memenuhi kebutuhan pasien tertentu, juga tersedia insulin campuran (*premixed*), yang merupakan campuran antara insulin kerja pendek dan kerja menengah (*Human Insulin*) atau insulin kerja cepat dan kerja menengah (insulin analog). Insulin campuran tersedia dalam perbandingan tetap antara insulin kerja pendek atau cepat dan menengah.²⁰

Dengan karakteristik yang dimilikinya (**Tabel II.1** dan **Gambar II.1**), setiap insulin dapat dipilih dan digunakan sesuai dengan kebutuhan pasien DM.

Tabel II.1. Karakteristik Sediaan Insulin

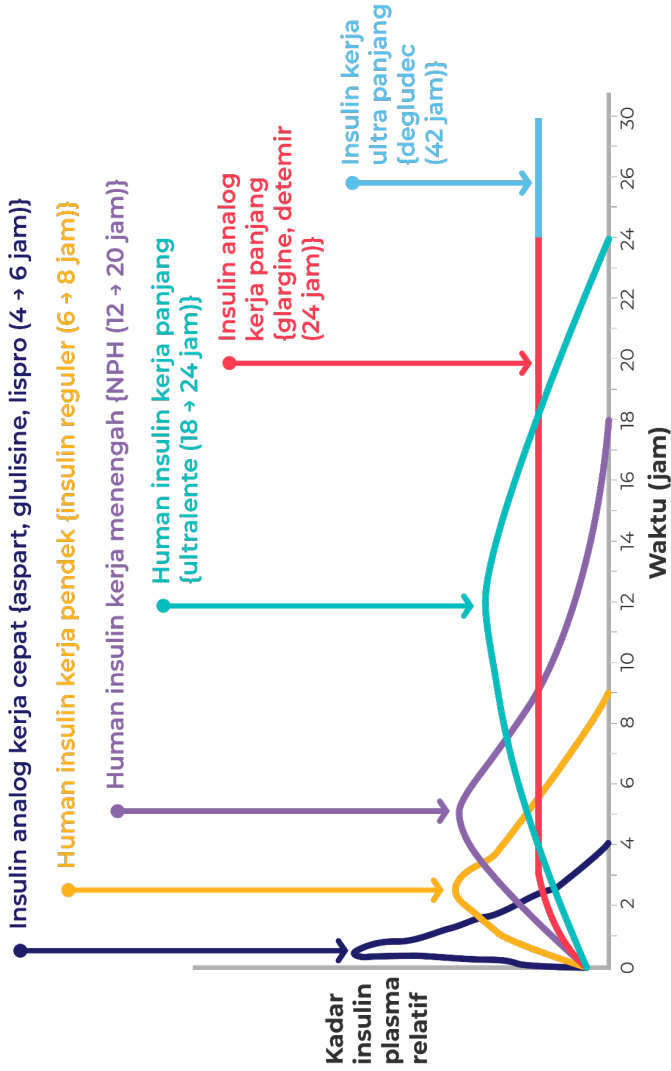
Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
HUMAN INSULIN 1. Kerja pendek (<i>Human Insulin</i> , insulin reguler) • Humulin® R • Actrapid® • Insuman® • Sansulin®	30 → 45 menit ^{16,21}	2 → 4 jam ²²	6 → 8 jam ²¹	Vial Penfill
2. Kerja menengah (<i>Human Insulin</i> , NPH*) • Humulin® N • Insulatard® • Insuman® Basal	1,5 → 4 jam ²³	4 → 10 jam ²³	5 → 12 jam ⁹	Vial Penfill Vial
INSULIN PREMIXED 3. Campuran (<i>premixed, Human Insulin</i>) • Humulin® 30/70 (30% reguler, 70% NPH*) • Mixtard® 30/70 (30% reguler, 70% NPH*)	30 → 60 menit ²⁴	3 → 12 jam	14-24 jam ²²	Vial 30/70 Penfill
INSULIN ANALOG 1. Kerja cepat (insulin analog) • Insulin lispro (Humalog®) • Insulin aspart (Novorapid®) • Insulin glulisin (Apidra®)	5 → 15 menit ²⁵	1 → 2 jam ²⁵	4 → 6 jam ²⁵	Vial/pen Flexpen Vial/pen
2. Kerja panjang (insulin analog) • Insulin glargine (Lantus®) • Insulin detemir (Levemir®)	1 → 3 jam ²⁶	Hampir tanpa puncak ²⁷	12 → 24 jam ²⁷	Pen/vial 100U/mL Pen 100U/mL

<p>3. Kerja ultra-panjang (insulin analog)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Degludec (Tresiba®) • Glargine U300 (Lantus® XR) <p>INSULIN PREMIXED</p>	<p>30 → 60 menit²⁸ 1 → 3 jam²⁹</p>	<p>Hampir tanpa puncak²⁸ Tanpa puncak²⁹</p>	<p>Sampai 48 jam²⁸ 24 jam³⁰</p>	<p>Pen Pen 300IU/mL</p>
<p>4. Campuran (<i>premixed</i>, insulin analog)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humalog® Mix 75/25 (75% protamin lispro, 25% lispro) • Humalog® Mix 50/50 (50% protamin lispro, 50% lispro) • Novomix® 30(30% aspart, 70% protamin aspart) • <i>Fixed-dose combination of insulin degludec</i>(Tresiba®)/insulin aspart (Novorapid®) : IDegAsp "Ryzodeg® 70/30"³² 	<p>15 → 30 menit³¹ 9 → 14 menit³²</p>	<p>1 → 4 jam³¹ 72 → 80 menit^{32,33}</p>	<p>4 → 6 jam³¹ 24 jam^{32,33}</p>	<p>Vial 10 mL, Pen 3 mL Penfill/flexpen Prefilled pen : 3 ml 100U/mL Ryzodeg® mengandung 70% I Deg, 30% I Asp^{33,34}</p>
<p>BIOSIMILER INSULIN ANALOG</p> <p>1. Kerja panjang (biosimilar insulin analog)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin glargine (Basaglar®) • Insulin glargine (Ezelin®) 	<p>1 → 2 jam 1 → 2 jam</p>	<p>Tanpa puncak³⁵ Tanpa puncak</p>	<p>24 jam³⁵ 24 jam</p>	<p>Vial cartridge disposable Penfill cartridge 100 IU/mL Pen/flexpen 100 IU/mL</p>

FIXED-RATIO CO-FORMULATION OF BASAL INSULIN AND GLP-1 RECEPTOR AGONIST (FRC INSULIN/GLP-1 RA)*	1. Fixed-dose combination of insulin glargine/lixisenatide : iGlar/Lixi "Soliqua" ^{36,37}	Segera saat makan besar	Tanpa puncak ³⁸	24 jam ^{36,37}	Pre-filled pen : • Soliqua® 10 – 40 (mengandung 100 IU insulin glargine/ml + 50 mcg lixisenatide/ml solution for injection) • Soliqua® 30 – 60 (mengandung 100 IU insulin glargine/ml + 33 mcg lixisenatide /ml solution for injection) ^{36,37}
2. Fixed-dose combination of insulin degludec/liraglutide (Victoza®) : iDegLira "Xultophy® 100/3,6" ³⁹	Segera saat makan atau tanpa makan ³⁹	Tanpa puncak ³⁹	24 jam ³⁹	Pre-filled pen : Xultophy® 100/3.6 (mengandung 1 IU insulin degludec + 0.036 mg liraglutide) ³⁹	

*NPH: Neutral Protamine Hagedorn (belum tersedia di Indonesia)

**Belum teregistrasi di Indonesia



Gambar II.1. Pola Farmakokinetik Berbagai Jenis Insulin
 Sumber : Hirsh IB. N Engl J Med. 2005;352:174-83⁴⁰

B. KONSEP INSULIN BASAL DAN PRANDIAL

Pada individu normal, insulin disekresikan oleh sel beta pada kondisi basal (puasa) untuk mengendalikan glukosa darah puasa.⁴¹ Insulin juga disekresikan pada saat makan untuk mengendalikan glukosa darah sesudah makan.⁴² Insulin basal merupakan insulin kerja panjang untuk memenuhi kebutuhan insulin basal metabolik tubuh (mengatur produksi glukosa hepar). Insulin basal merupakan formulasi insulin inisial untuk pasien dengan DM2. Dosis awal bergantung pada berat badan (5 → 10 IU perhari atau 0,1 → 0,2 IU/kgBB/hari) dan episode hiperglikemia, selain itu insulin ini memerlukan penyesuaian.⁴³ Pilihan insulinnya antara lain NPH kerja menengah 1 atau 2 kali sehari dan insulin glargine (100 IU atau 300 IU) sekali sehari atau degludec (100 IU atau 200 IU). Insulin analog kerja panjang (degludec, glargine, detemir) memiliki risiko hipoglikemia lebih rendah dibanding NPH namun lebih mahal.^{28,44}

Pasien dengan DM2 memerlukan insulin sebelum makan sebagai tambahan insulin basal. Dosis awal insulin pada waktu makan adalah 4 IU atau 10% dari dosis basal setiap makan.⁴⁵ Dosis penyesuaian dihitung berdasarkan pemantauan glukosa darah. Apabila insulin prandial diberikan signifikan terutama saat makan malam maka dipertimbangkan untuk menurunkan dosis insulin basal.⁴⁶

C. INSULIN BIOSIMILAR

Insulin biosimilar dibuat sangat mirip dengan produk insulin original/rujukan, dengan menggunakan teknik yang serupa tapi tidak identik dengan yang digunakan oleh pemegang paten original. Jadi meskipun memiliki asam amino yang sama namun karakteristik dan profil klinisnya sedikit berbeda dengan originatornya. Imunogenisitas, pembuatan, regulasi, dan substitusi merupakan aspek-aspek yang perlu dipertimbangkan dalam menggunakan insulin biosimilar.⁴⁷

Produsen biosimilar tidak harus mengeluarkan biaya riset dan pengembangan maupun uji klinis skala penuh, sehingga harganya mungkin lebih murah dari originatornya. Hal ini dapat mengurangi biaya pengobatan DM, memperluas

kompetisi pasar, serta meningkatkan aksetabilitas dan menambah alternatif insulin bagi pasien DM.⁴⁸

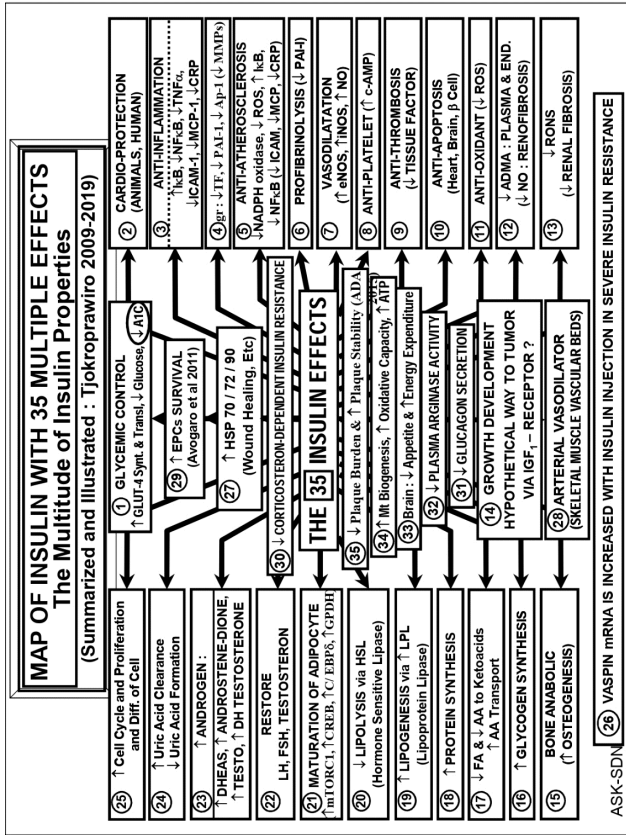
D. INSULIN *PREMIXED*

Insulin *premixed* mengandung komponen basal dan prandial sehingga dapat memenuhi kebutuhan basal dan prandial dalam 1 kali injeksi. Terdapat 3 jenis insulin *premixed* antara lain NPH/regular *premixed* dan IDegAsp (Ryzodeg® 70/30). NPH/regular *premixed* terdiri dari 70% insulin NPH dan 30% insulin regular dua kali sehari sebelum sarapan dan sebelum makan malam. Dosis yang digunakan adalah 5 – 10 IU dua kali sehari (0,1 → 0,2 IU/kgBB dua kali sehari).^{49,50,51} IDegAsp (Ryzodeg® 70/30) merupakan kombinasi insulin kerja panjang degludec 70% (Insulin analog) dan insulin kerja cepat aspart 30% (Insulin analog). Insulin ini disuntikkan subkutan 10 IU satu atau dua kali sehari (0,1 → 0,2 IU/kgBB satu kali sehari) sebelum makan. Penyesuaian dosis dilakukan 3 → 4 hari dengan algoritma 2 – 0 – 2 (tambahkan 2 IU jika glukosa darah puasa atau glukosa sebelum makan tidak tercapai; nol jika sasaran glukosa darah tercapai; turunkan 2 IU jika terjadi hipoglikemia).^{33,34}

E. *FIXED-RATIO CO-FORMULATION OF BASAL INSULIN AND GLP-1 RECEPTOR AGONIST (FRC INSULIN/GLP-1 RA)*

Fixed-ratio co-formulation merupakan terapi kombinasi dua jenis injeksi insulin yang memiliki mekanisme aksi yang saling melengkapi dalam satu dosis tunggal.^{52,53,54} Insulin yang termasuk dalam golongan *fixed-ratio co-formulation* antara lain Insulin IGLarLixi (Soliqua®) merupakan kombinasi Insulin Glargine dan Lixisenatide serta IdegLira (Xultophy®) merupakan kombinasi insulin degludec dan Liraglutide.^{39,55,56} Insulin IGLarLixi (Soliqua®) tersedia dalam bentuk *pre-filled pen* dalam dua sediaan antara lain Soliqua® 10 – 40 (mengandung 100 IU insulin glargine/ml + 50 mcg lixisenatide/ml *solution for injection*) dan Soliqua® 30 – 60 (mengandung 100 IU insulin glargine/ml + 33 mcg lixisenatide/ml *solution for injection*).^{36,37} Insulin IdegLira tersedia dalam bentuk *pre-filled pen* yaitu Xultophy® 100/3.6 (mengandung 1 IU insulin degludec + 0.036 mg liraglutide).³⁹

F. FUNGSI DAN EFEK INSULIN



Gambar II.2. Map of Insulin with 35 Multiple Effect

(Tjokproprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2015. 57)

BAB III

TERAPI INSULIN PADA RAWAT JALAN

Manajemen terapi insulin pada pasien DM rawat jalan merupakan tantangan bagi klinisi karena pasien harus dapat melakukan pemantauan kontrol glukosa darah mandiri. Pasien harus sadar mengenai pentingnya modifikasi gaya hidup, monitoring glukosa darah mandiri, serta penggunaan insulin yang mudah dan aman. Selain itu, penting juga bagi klinisi untuk mengetahui informasi terkini mengenai berbagai produk insulin baru serta potensinya untuk mengoptimalkan kontrol glikemik dan menurunkan resiko komplikasi.⁵⁸ Bab ini akan menjelaskan mengenai jenis dan farmakoterapi insulin, indikasi, serta cara pemberiannya pada pasien rawat jalan.

A. FARMAKOTERAPI

Penanganan DM dilakukan dengan modifikasi gaya hidup disertai dengan pilihan farmakoterapi antara lain yaitu :

1. Insulin sensitizers : biguanid (metformin), tiazolidindion (pioglitazon)
2. Insulin secretagogues : sulfoniluria (glibenklamid, glipizid, glimepirid, gliclazid), glinid (repaglinid)
3. α -glucosidase inhibitors : acarbose
4. GLP-1 agonist
5. DPP4-*i*
6. SGLT2-*i*
7. Insulin^{59,60} (**Tabel insulin dapat dilihat pada Tabel II.1**)

B. INDIKASI INSULIN

B.1. Indikasi Absolut

- a. DMT1.
- b. DM Gestasional yang tak terkontrol.⁶¹

B.2. Indikasi Temporer

- a. Gagal mencapai sasaran dengan penggunaan kombinasi OHO (Obat Hipoglikemia Oral) dosis optimal (3 → 6 bulan).
- b. Dekompensasi metabolik, yang ditandai antara lain dengan: gejala klasik diabetes (polidipsia, poliuria, polifagia) dan penurunan berat badan disertai glukosa darah puasa (GDP) \geq 250 mg/dL atau glukosa darah sewaktu $>$ 300 mg/dL atau HbA1c $>$ 9%, dan/atau sudah mendapatkan terapi OHO.⁶²
- c. Terapi steroid dosis tinggi yang menyebabkan glukosa darah tidak terkendali.⁶³
- d. Perencanaan operasi yang kadar glukosa darahnya perlu segera diturunkan (**lihat Bab VI. Terapi Insulin Pada Perioperatif**).⁶⁴
- e. Beberapa kondisi tertentu yang dapat memerlukan pemakaian insulin, seperti infeksi (tuberkulosis), penyakit hati kronik, dan gangguan fungsi ginjal.^{65,66,67}

C. MEMULAI TERAPI INSULIN

C.1. DMT1

Pada pasien DMT1, terapi insulin mulai diberikan pada saat diagnosis ditegakkan. Jumlah insulin yang diberikan disesuaikan dengan aktivitas fisis, pola makan, dan berat badan yang sesuai dengan proses tumbuh kembang. Prinsip terapi insulin pada DMT1 sesuai dengan Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1 yang dikeluarkan oleh UKK Endokrinologi Anak & Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia (2015) adalah sebagai berikut:

1. Regimen insulin sangat bersifat individual.
2. Pemilihan regimen harus memperhatikan faktor umur, lama menyandang DMT1, gaya hidup (pola makan, kegiatan fisis, sekolah, dll.), sasaran kendali glikemik, dan kebiasaan individu/keluarga.
3. Kecil kemungkinannya untuk mencapai normoglikemia pada anak dan remaja dengan pemberian insulin 1 kali/hari.

4. Insulin tidak boleh dihentikan meskipun pada keadaan sakit.
5. Konsep basal-bolus memiliki kemungkinan terbaik menyerupai sekresi insulin fisiologis.
6. Sangat dianjurkan paling tidak menggunakan 2 kali injeksi insulin per hari (campuran insulin kerja cepat/pendek dengan insulin basal).
7. Pada fase remisi seringkali hanya memerlukan 1 kali suntikan insulin kerja menengah, panjang atau basal untuk mencapai kendali metabolik yang baik.⁶⁸

Pada umumnya, kebutuhan insulin basal adalah 0,5 → 1 IU/kgBB/hari. Penyesuaian dosis biasanya dibutuhkan pada *honeymoon period* (saat fase awal DMT1 sel beta pankreas masih memiliki kemampuan untuk memproduksi insulin), masa remaja, masa sakit, dan sedang menjalani pembedahan. Dalam konsensus yang sama, IDAI merekomendasikan beberapa regimen insulin yang dapat digunakan (**lihat Tabel III.1**). Regimen apa pun yang digunakan, sangat dianjurkan untuk memantau glukosa darah secara mandiri di rumah untuk memudahkan dosis penyesuaian insulin ataupun diet. Parameter objektif keadaan metabolisme glukosa darah yang dapat dipercaya saat ini adalah pemeriksaan serum HbA1c, sehingga wajib dilakukan setiap 3 bulan.⁶⁸

Tabel III.1. Regimen Terapi insulin pada Anak-Anak Pasien DMT1

Regimen	Keterangan
Regimen Premixed	
Injeksi 1 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin kerja menengah atau kombinasi kerja cepat/pendek dengan kerja menengah. • Seringkali tidak sesuai untuk diterapkan pada pasien anak/remaja dengan DMT1. • Dapat diberikan untuk sementara pada fase remisi.
Injeksi 2 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> • Campuran insulin kerja cepat/pendek dan kerja menengah. • Diberikan sebelum makan pagi dan sebelum makan malam. • Biasanya diberikan kepada anak-anak yang lebih muda.
Injeksi 3 kali/hari	<ul style="list-style-type: none"> • Campuran insulin kerja cepat/pendek dengan menengah. • Diberikan sebelum makan pagi dan malam. • Insulin kerja cepat/pendek diberikan sebelum makan siang/selingan sore. • Biasanya digunakan pada anak yang lebih tua dan remaja yang kebutuhan insulinnya tidak terpenuhi dengan regimen 2 kali/hari.
Regimen Basal-bolus	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin kerja cepat/pendek diberikan sebelum makan utama (makan pagi, siang, malam) dengan insulin kerja menengah atau kerja panjang diberikan 1 kali/hari (pagi atau malam hari).
Pompa Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • Hanya boleh menggunakan insulin kerja cepat yang diprogram sebagai insulin basal sesuai kebutuhan pasien (biasanya 40% → 60% dari dosis total insulin harian). • Untuk koreksi hiperglikemia saat makan, diberikan dosis insulin bolus yang diaktifkan oleh pasien.

Dimodifikasi dari UKK Endokrinologi Anak & Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia - *World Diabetes Foundation*. Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1. Jakarta, BP IDAI; 2015. hal.19-24.

C.1.1. DMT1 pada masa transisi remaja menjadi dewasa

Pada masa transisi dari remaja ke dewasa, secara bertahap akan terjadi pergeseran dari perawatan DM yang disupervisi orang tua menjadi tata laksana rawat-diri. Saat ini merupakan saat di mana perawatan

menjadi lebih mandiri, tidak lagi di bawah pengawasan orang tua sehingga dikhawatirkan akan terjadi kemunduran kendali glikemik, risiko komplikasi akut maupun komplikasi kronis. Masa transisi menitikberatkan pada tata laksana rawat-diri untuk mencegah komplikasi akut maupun kronis. Pada tatalaksana rawat-diri pasien diharapkan mampu mengetahui masalah klinis yang dihadapi serta membuat keputusan sendiri mengenai terapi yang akan diberikan. Oleh karena itu diperlukan persiapan yang menyeluruh dari pasien, anggota keluarga, serta penyedia layanan kesehatan.⁶⁹

Catatan medik penderita diabetes remaja diharapkan bisa didapatkan dari dokter yang merawat sebelumnya. Edukasi harus dilakukan sebelum transisi ke pelayanan kesehatan dewasa dimulai. Pada masa transisi ini, remaja perlu dipersiapkan minimal 1 tahun sebelumnya untuk mulai melakukan manajemen diri, diantaranya pemakaian insulin, pemantauan mandiri glukosa darah, dan pengenalan tanda atau gejala komplikasi akut. Pada remaja dan dewasa dengan DMT1 lazimnya digunakan regimen basal bolus. Sasaran glikemik pada masa transisi dari remaja menjadi dewasa muda hendaknya disesuaikan secara bertahap (Tabel III.2).⁶⁹

Tabel III.2. Sasaran Kendali Glikemik Pada Masa Transisi DMT1

Usia (tahun)	Kadar HbA1c (%)	Kadar GD puasa (mg/dL)	Kadar GD 2 jam PP (mg/dL)	Keterangan
13 → 18	< 7,5% ⁶⁹	72 → 126	90 → 180	Dapat dipertimbangkan untuk sasaran ≤ 6% GDP 72 → 108 mg/dL, GD2JPP 90 → 144 mg/dL
> 19	< 7,0% ⁶⁹			

Tabel III.3. Rekomendasi ADA 2019 Terapi Insulin untuk Pasien Dewasa dengan DMT1

1. Berikan edukasi pada individu dengan DMT1 untuk menyesuaikan dosis insulin prandial dengan intake karbohidrat, kadar glukosa darah sebelum makan, dan aktivitas fisik. ⁴⁶
2. Pilihan terapi insulin pasien yaitu injeksi multipel harian insulin basal dan prandial atau infus insulin subkutan secara kontinyu. ⁴⁶
3. Individu dengan DMT1 yang menggunakan insulin subkutan kontinyu harus melanjutkan terapi hingga setelah usia 65 tahun. ⁴⁶
4. Gunakan <i>Human Insulin</i> kerja pendek dengan dosis insulin 10 IU/hari atau 0,1 → 0,2 IU/kgBB/hari. Dosis tinggi dibutuhkan selama pubertas, kehamilan, dan kondisi medis lain. ⁴⁶
5. Pasien dewasa dengan DMT1 yang sering mengalami episode hipoglikemia disarankan menggunakan insulin analog kerja cepat untuk mengurangi risiko hipoglikemia. ⁴⁶

C.2. DMT2

Untuk mengendalikan hiperglikemia, pasien DMT2 tidak selalu membutuhkan insulin eksogen. Kebutuhan akan insulin eksogen pada DMT2 dipengaruhi oleh derajat kendali glikemik, progresivitas penyakit, dan kepatuhan pasien dalam melaksanakan prinsip pengelolaan DM (perbaikan pola hidup dan konsumsi obat). Memulai terapi insulin pada DMT2 dilakukan sesuai algoritma yang telah disusun dalam Konsensus Penatalaksanaan Diabetes. Dalam pemilihan alternatif pengobatan, hendaknya dilakukan pendekatan individualisasi.

Tabel III.4. Rekomendasi WHO 2019 Terapi Insulin untuk Pasien Dewasa dengan DMT2

1. Gunakan insulin dini pada keadaan hiperkatabolisme (penurunan berat badan) disertai : <ul style="list-style-type: none"> • Gejala hiperglikemia (polidipsia, polifagia, poliuria) atau, • Kadar HbA1c > 9% atau, • GDS (Glukosa Darah Sewaktu) \geq 250 mg/dL.⁴⁶
2. Terapi insulin pada DMT2 dengan beberapa regimen dan tipe insulin : <ul style="list-style-type: none"> • Gunakan NPH satu atau dua kali sehari tergantung kebutuhan. • Pertimbangkan pemberian kombinasi NPH dan insulin kerja pendek (terutama jika HbA1c > 7) secara kombinasi terpisah atau sebagai sediaan <i>Human Insulin premixed</i>.⁷⁰
3. Pertimbangkan insulin basal analog jika : <ul style="list-style-type: none"> • Pasien menginginkan satu kali suntikan perhari atau, • Pasien sering mengalami episode hipoglikemia atau, • Pasien lebih suka menyuntik insulin segera sebelum makan atau glukosa darah meningkat drastis setelah makan.⁷⁰
4. Monitoring glukosa darah. ⁷⁰

C.3. Terapi Insulin pada Keadaan Khusus

Terapi insulin pada keadaan khusus, seperti kehamilan, gagal ginjal, penyakit hati, lanjut usia, dan steroid akan dibuat panduan tersendiri.

C.3.1. Kehamilan

Pemberian obat-obatan pada wanita hamil selalu menjadi perhatian para dokter karena harus mempertimbangkan keamanan ibu dan bayi yang dikandungnya. Penggunaan *Human Insulin* pada wanita hamil sudah teruji keamanannya. Beberapa jenis insulin analog juga dinyatakan aman pada beberapa penelitian. Keamanan insulin analog pada kehamilan selanjutnya dibahas pada **BAB VIII. KEAMANAN DAN EFEK SAMPING INSULIN**.

C.3.2. Gagal ginjal

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dapat memengaruhi pencapaian sasaran kendali glikemik pada pasien gagal ginjal. Terapi insulin intensif merupakan pilihan adekuat untuk memperbaiki kendali glikemik pada Gagal Ginjal Kronik (GGK) meskipun mungkin akan

meningkatkan risiko hipoglikemia. Direkomendasikan pemberian insulin kerja pendek.

C.3.3.Penyakit hati

Insulin merupakan terapi lini pertama pada pasien dengan penyakit hati menahun seperti sirosis atau hepatitis kronik. Sebaiknya digunakan insulin kerja pendek karena durasi aksinya pada penyakit hati kemungkinan bervariasi. Hanya dapat diberikan *Human Insulin* karena antibodi insulin terperangkap oleh sel-sel Kuffer dan hal ini dapat menginduksi reaksi inflamasi lebih lanjut. Jadi pada penyakit hati direkomendasikan untuk menggunakan *Human Insulin* kerja pendek.

C.3.4.Lanjut usia

Pada pasien lanjut usia, penting untuk melakukan pendekatan terapi insulin secara individu karena populasi ini memiliki keragaman faktor klinis dan praktis. Terapi insulin *premixed* memberikan kenyamanan dan kendali glikemik yang lebih baik karena lebih sederhana. Direkomendasikan untuk menggunakan sediaan pen. Lakukan pemantauan ketat untuk menghindari hipoglikemia.

C.3.5.Steroid

Pemberian steroid juga mengubah metabolisme karbohidrat melalui mekanisme kompleks termasuk efek fungsi sel beta dan menginduksi resistensi insulin dengan mempengaruhi reseptor insulin pada hati, otot, dan jaringan adiposa sehingga menyebabkan hiperglikemia pada individu dengan faktor risiko.⁷¹

Cara pemberian insulin pada pemakai steroid akan dibahas pada bab berikutnya (**lihat BAB IV. TERAPI INSULIN PADA PASIEN DM DENGAN TERAPI STEROID**).

D. MENENTUKAN JENIS INSULIN

Memulai terapi insulin dapat diawali dengan insulin kerja menengah (NPH) atau insulin analog kerja panjang 1 kali/hari. Umumnya cara penambahan

pemberian insulin malam hari, dengan tetap melanjutkan OHO (*bedtime insulin, daytime hypoglycemic oral*), cukup mudah diterima pasien DM. Pemilihan terapi insulin kerja panjang sebaiknya mempertimbangkan beberapa hal, antara lain risiko hipoglikemia dan biaya.

Terapi insulin basal dapat dimulai dengan menggunakan *Human Insulin* maupun insulin analog. *Human Insulin* dan insulin analog memiliki efikasi yang sama dalam hal pencapaian kendali glukosa darah, tetapi insulin analog memiliki fleksibilitas yang lebih baik. Dibandingkan dengan insulin analog, dari segi biaya, NPH lebih ekonomis.

Human Insulin kerja cepat dan kerja menengah sama efektifnya dengan insulin analog dalam mengatasi komplikasi mikrovaskular, makrovaskular dan penyebab kematian, namun memiliki rerata hipoglikemia berat yang lebih sering.⁴⁶ Insulin NPH memiliki kadar puncak yang lebih lama dibandingkan dengan insulin analog, sehingga kadang-kadang menyebabkan hipoglikemia nokturnal. Tetapi jika dimulai dengan dosis rendah dan disertai dengan kehati-hatian dalam mentitrasi dosis, maka pemakaian insulin NPH tergolong aman. Pada analisis lima tahun terakhir mengenai perbandingan efikasi dan keamanan insulin analog dan *Human Insulin* menunjukkan walaupun insulin analog dapat mencegah kejadian hipoglikemia berat maupun hipoglikemia nokturnal, hal tersebut tidak signifikan secara klinis.⁷²

Bila pada penyesuaian dosis terjadi hipoglikemia (nokturnal), pertimbangkan untuk beralih ke insulin analog kerja panjang. Insulin analog kerja cepat dan kerja panjang memiliki keuntungan yaitu jarang menyebabkan hipoglikemia, jarang menyebabkan kenaikan berat badan, dan dapat menurunkan HbA1c lebih baik dibanding *Human Insulin* pada pasien DMT1. Analog basal kerja panjang (glargine 300 IU atau degludec) memiliki risiko hipoglikemia lebih rendah dibandingkan glargine 100 IU pada pasien DMT1.⁴⁶

Dalam pemakaian insulin hendaknya diperhatikan aspek biaya, aksestabilitas/ketersediaan obat, dan cara pemberian. Sangat disarankan untuk

tidak mengganti jenis dan nama insulin dalam 1 sekuens perawatan karena dapat meningkatkan risiko terjadinya kesalahan.

Tabel III.5. Kelebihan dan Kekurangan *Human Insulin* dan Insulin Analog

Jenis insulin	Kelebihan	Kekurangan	Pemakaian
<i>Human Insulin</i>	Biaya relatif lebih murah.	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin kerja pendek : awitan lebih lama. • Insulin kerja panjang : puncak dan lama kerja bervariasi, tergantung respons individu. • Efek samping : kenaikan berat badan, lebih sering menyebabkan hipoglikemia.⁴⁶ 	Pada individu dengan kepatuhan yang lebih baik.
Insulin analog	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin kerja cepat : segera bekerja setelah disuntikkan. • Insulin kerja panjang : relatif tidak memiliki aktivitas puncak sehingga kerjanya mudah diprediksi dan risiko hipoglikemia lebih rendah. • Meminimalkan kenaikan tajam glukosa darah segera setelah makan. 	Efek samping : letargi, kenaikan berat badan.	Pada individu dengan kepatuhan diet yang relatif tidak terlalu baik.

E. STRATEGI PRAKTIS TERAPI INSULIN

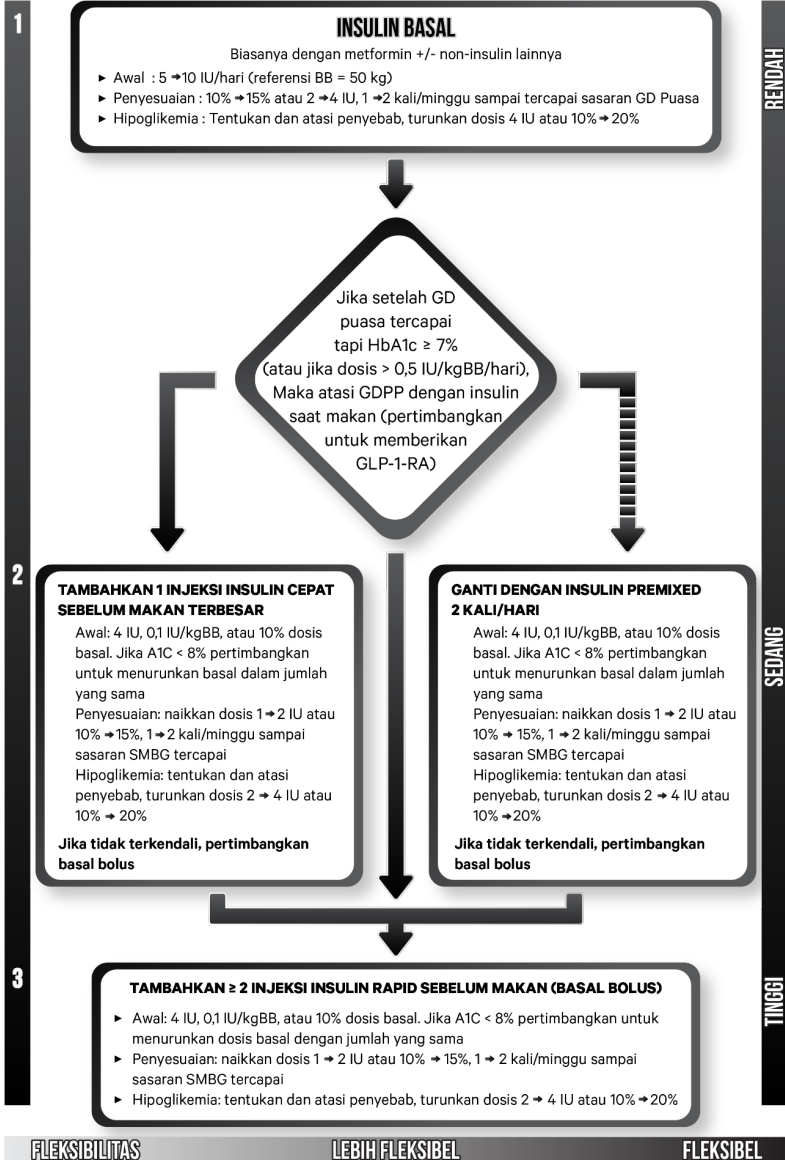
Sebagai regimen awal dapat digunakan insulin basal dengan dosis 0,1 → 0,2 IU/kgBB, yang waktu pemberiannya disesuaikan dengan rutinitas pasien dan jenis insulin yang digunakan. Peningkatan dosis dapat dilakukan sesuai dengan

Tabel III.6.

Tabel III.6. Penyesuaian Dosis Insulin Basal

Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Dosis Insulin Basal
< 80 atau terdapat gejala hipoglikemia	Turunkan dosis 2 → 3 IU
80 → 130 atau sesuai dengan konsensus Perkeni terbaru.	Pertahankan dosis
> 130	Naikkan dosis 2 → 3 IU setiap 3 → 7 hari

Jika sasaran kendali glikemik belum tercapai dengan kombinasi OHO dan insulin basal sederhana, dapat diberikan regimen insulin yang lebih kompleks, yaitu basal bolus atau *premixed*, seperti pada **Gambar III.1.**



Gambar III.1. Algoritma Strategi Umum Terapi Insulin pada Pasien Dewasa dengan DMT2 Rawat Jalan

F. CARA PEMBERIAN INSULIN

Cara pemberian insulin yang umum dilakukan adalah dengan semprit insulin (1 mL dengan skala 100 IU per mL) dan jarum, pen insulin, atau pompa insulin (*continuous subcutaneous insulin infusion/CSII*). Beberapa tahun yang lalu yang paling banyak digunakan adalah semprit dengan jarum, tetapi saat ini banyak pasien yang merasa lebih nyaman menggunakan pen insulin. Pen insulin lebih sederhana dan mudah digunakan, jarumnya juga lebih kecil sehingga lebih nyaman pada saat diinjeksikan, pengaturan dosisnya lebih akurat, dan dapat dibawa ke mana-mana dengan mudah. Penggunaan CSII membutuhkan keterampilan. Meskipun demikian, cara ini merupakan cara pemberian yang paling mendekati keadaan fisiologis.

G. SASARAN KENDALI GLIKEMIK

Sasaran HbA1c < 7% juga merupakan sasaran yang memadai untuk pasien di Indonesia. Meskipun demikian, pada pasien dengan keadaan tertentu yang memiliki risiko hipoglikemia lebih besar, dapat dipertimbangkan sasaran kendali glikemik yang kurang ketat (< 7,5%).

Beberapa uji klinis besar terkini melaporkan bahwa sasaran HbA1c 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 ke dalam keadaan hipoglikemia dan mudah terjadi fluktuasi kadar glukosa darah yang membahayakan jantung dan otak.

Tabel III.7. Sasaran Glikemik untuk Pasien DM

	ADA 2015	Perkeni	IDF	NICE (Inggris)
HbA1c, %	< 7,0	< 7,0	6,2 → 7,5	< 6,5 → 7,5
Glukosa darah puasa/ <i>Preprandial capillary plasma glucose, mg/dL</i>	80 → 130	80 → 110	91 → 120	72 → 144
Glukosa darah 1-2 jam PP kapiler/ <i>Peak postprandial capillary plasma glucose, mg/dL</i>	< 180	< 180	136 → 160	< 180

ADA=*American Diabetes Association*; IDF=*International Diabetes Federation*; NICE=*National Institute of Health and Clinical Excellence*.

BAB IV

TERAPI INSULIN PADA PASIEN DM DENGAN TERAPI STEROID

A. FAKTOR PREDISPOSISI

Faktor predisposisi yang meningkatkan risiko hiperglikemia pada terapi steroid antara lain⁷¹:

1. Pasien dewasa dengan riwayat DMT1 dan DMT2.
2. Orang-orang dengan peningkatan risiko DM (obesitas, riwayat keluarga DM, riwayat diabetes gestasional, etnik minoritas, PCOS).
3. Glukosa darah puasa terganggu atau toleransi glukosa terganggu, HbA1c > 7%.
4. Pasien yang sebelumnya mengalami hiperglikemia dengan terapi steroid.

B. SASARAN GLUKOSA DARAH PASIEN DM DENGAN PEMAKAIAAN STEROID

Menurut JBDS (*Joint British Diabetes Societies*) 2014, sasaran glukosa darah pada pasien rawat inap adalah 108 → 180 mg/dL dengan range antara 72 → 216 mg/dL. Pasien-pasien tertentu tidak membutuhkan kontrol ketat dan yang mengalami disabilitas karena hipoglikemia seperti :

1. Pasien dengan demensia.
2. Kebingungan.
3. Pasien tua dan lemah.
4. Pasien dengan risiko jatuh.
5. Pasien dengan berbagai nafsu makan dan *intake* makanan.⁷¹

C. PILIHAN INSULIN

Pilihan yang paling tepat adalah insulin subkutan (SK) basal atau injeksi multipel harian. Jika hiperglikemia tidak terkendali dengan OHO atau insulin 1 kali/hari, bisa diberikan *premixed*, basal bolus, atau regimen insulin yang lebih kompleks 2 kali/hari. Penyesuaian dosis insulin perlu dilakukan untuk mempertahankan kendali glikemik pada penambahan/pengurangan dosis

steroid. Pada pasien kritis akut dengan hiperglikemia berat kadang diperlukan infus insulin intravena (IV).

Insulin NPH memiliki farmakokinetik paralel dengan prednisone dan methylprednisolone. Pemberian insulin NPH bersama kortikosteroid secara bermakna mengatasi keadaan hiperglikemia terinduksi steroid tanpa hipoglikemia yang bermakna.

D. TERAPI INSULIN PADA PASIEN DM DENGAN TERAPI STEROID

Tabel IV.1. Petunjuk Umum Terapi Insulin pada Pasien DM dengan Terapi Steroid

<p>1. Pasien dengan terapi steroid 1 kali sehari</p> <ul style="list-style-type: none">• Berikan <i>Human Insulin</i> basal jika dengan Gliclazide 320 mg/hari (dosis maksimal), jika sasaran glukosa darah tidak tercapai.• Pemberian pagi <i>Human Insulin</i> basal (Humulin® I, Insuman® Basal, Insulatard®) dapat mengatasi peningkatan glukosa yang diinduksi obat steroid oral dosis satu kali sehari pagi hari.⁷¹• Disarankan menggunakan <i>Human Insulin</i> basal 10 IU dengan dosis harian ditingkatkan antara 10% → 20%, sesuaikan dosis sesuai glukosa darah, beberapa orang membutuhkan 40%.⁷¹• Insulin analog basal diperlukan jika hiperglikemia terjadi sepanjang hari dari pagi hingga malam hari. Dalam hal ini, insulin basal paling baik diberikan pagi hari.⁷¹• Perawat pasien harus dapat mengenali dan mencegah terjadinya hipoglikemia malam dan pagi hari jika dalam hal ini insulin analog (glargine, detemir, atau degludec) digunakan.⁷¹
<p>2. Pasien dengan dosis multipel harian steroid</p> <ul style="list-style-type: none">• Dosis multipel harian steroid seperti hidrokortison IV atau dexamethasone oral dapat menyebabkan hiperglikemia sepanjang hari selama 24 jam.⁷¹• Insulin subkutan dengan insulin basal atau regimen injeksi multipel harian merupakan pilihan paling sesuai untuk mencapai sasaran glukosa darah pada kebanyakan pasien.⁷¹• Insulin <i>premixed</i> dua kali sehari, basal bolus, atau regimen insulin kompleks lainnya diperlukan jika terapi insulin satu kali sehari tidak dapat mengontrol hiperglikemia. Monitoring glukosa darah dan intervensi dini perlu dilakukan untuk mencegah gejala hiperglikemia berkelanjutan. Penyesuaian dosis insulin dilakukan untuk kontrol glukosa darah jika dosis steroid ditingkatkan atau dikurangi.⁷¹• Pasien rawat inap dengan kondisi akut yang jelek dengan hiperglikemia signifikan, terapi oral non insulin tidak dapat mencapai sasaran glukosa darah sehingga penggunaan sementara infus insulin intravena dapat

dilakukan.⁷¹

E. TERAPI INSULIN PADA PASIEN HIPERGLIKEMIA KARENA INDUKSI STEROID

E.1. DMT2

E.1.1. Regimen insulin premixed

Peningkatan dosis insulin pagi dapat efektif menurunkan hiperglikemia diinduksi steroid.⁷¹

E.1.2. Basal bolus

1. Diperlukan peningkatan bolus kerja pendek pada makan siang dan makan malam.
2. Jika pada insulin basal ingin diganti menjadi pemberian pagi dan peningkatan dosis 2 → 4 IU (*International Unit*) atau dengan 10% → 20% setiap 24 → 48 jam, maka harus disesuaikan dengan hasil monitoring glukosa darah.
3. Monitor hipoglikemia pagi hari jika menggunakan insulin basal analog.⁷¹

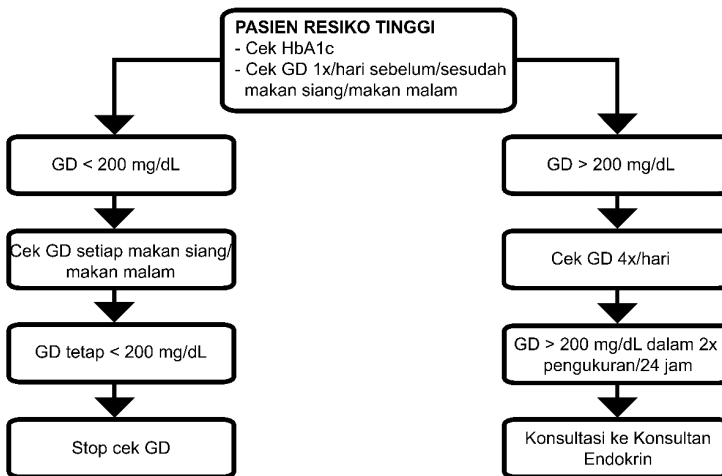
Tabel IV.2. Petunjuk Umum Terapi Insulin pada Pasien Dewasa dengan DMT2 dan Terapi Steroid

1. Tetapkan sasaran glukosa darah 108 → 180 mg/dL.
2. Berikan lagi edukasi DM kepada pasien.
3. Jika hiperglikemia pada pasien dengan terapi insulin: <ul style="list-style-type: none">• Jika dosis <i>Human Insulin</i> diberikan satu kali sehari saat malam hari, maka pertimbangkan untuk diberikan pada pagi hari• Jika hiperglikemia tidak terkontrol atau menggunakan dosis multipel steroid harian maka dipertimbangkan untuk mengganti insulin menjadi insulin basal analog (atau regimen alternatif) dan libatkan tim DM pada rumah sakit atau komunitas.• Hati-hati dengan hipoglikemia malam hari dan pagi hari.
4. Monitoring glukosa darah <ul style="list-style-type: none">• Cek glukosa darah 1 kali sehari, 1 → 2 jam setelah makan siang atau malam.• Jika GD ≥ 200 mg/dL maka monitoring glukosa darah 4 kali sehari.• Jika GD ≥ 200 mg/dL dalam 2 kali pengukuran dalam 24 jam maka konsultasi ke dokter.⁷¹

E.2. DMT1

Tabel IV.3. Petunjuk Umum Pasien Dewasa dengan DMT1 dan Terapi Steroid

1. Komunitas DMT1 perlu dilibatkan.
2. Dosis insulin dapat disesuaikan sedikitnya 2 IU atau 40% setiap 2 hari sekali untuk mencapai sasaran glukosa darah.
3. Jika menggunakan regimen basal bolus maka tingkatkan dosis insulin bolus kerja pendek pada makan siang dan makan malam.
4. Sebagai alternatif, ganti regimen insulin, contoh : ganti insulin *premixed* dua kali sehari menjadi insulin basal bolus.
5. Monitoring glukosa darah
 - Cek glukosa darah 1 kali sehari, 1 → 2 jam setelah makan siang atau malam.
 - Jika $GD \geq 200$ mg/dL maka monitoring glukosa darah 4 kali sehari.
 - Jika $GD \geq 200$ mg/dL dalam 2 kali pengukuran dalam 24 jam maka konsultasi ke dokter.⁷¹



Gambar IV.1. Algoritma Kontrol Glukosa Darah pada Pasien DM Terinduksi Steroid

Tabel IV.4. Petunjuk Penanganan Hiperglikemia yang Diinduksi Steroid pada Pasien Rawat Inap (Satu atau lebih pemeriksaan glukosa darah > 180 mg/dL setelah diterapi glukokortikoid)

NPH diberikan pada waktu yang sama dengan pemberian dosis glukokortikoid, kecuali pada kondisi berikut :

- Glukokortikoid kerja panjang seperti dexamethasone diberikan dosis harian.
- Glukokortikoid lainnya diberikan setiap 4 → 6 jam (termasuk dalam terapi “jangka panjang”.

Oleh karena itu pada terapi glukokortikoid jangka panjang, NPH diberikan hingga tiga kali sehari pada waktu yang sudah ditentukan (08.00, 16.00, dan 22.00)

	Tanpa Riwayat DM (Atau diet/olahraga terkontrol dengan $A1C \leq 6.5\%$)	Dengan Riwayat DMT2 (Atau didiagnosis DM baru dengan $A1C \geq 8\%$)
<ul style="list-style-type: none"> • 10 → 39 mg Prednisone/Prednisolone • 40 → 159 mg Hydrocortisone • 8 → 31 mg Methylprednisolone • 1,5 → 5,9 mg Dexamethasone/24 jam 	5 IU NPH	10 IU NPH ⁷³
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 40 mg Prednisone/Prednisolone • ≥ 160 mg Hydrocortisone • ≥ 32 mg Methylprednisolone • ≥ 5 mg Dexamethasone/24 jam 	10 IU NPH	20 IU NPH
<ul style="list-style-type: none"> - Kurangi dosis NPH 25% ketika diberikan setelah jam 20.00 untuk mencegah hipoglikemia nokturnal. - Mulai NPH pada setengah dosis apabila pasien dalam kondisi NPO (puasa). 		

Catatan : Dexamethasone memiliki waktu paruh yang sangat panjang sehingga memerlukan dua dosis NPH.⁷⁴

Tabel IV.5. Petunjuk Penanganan Hiperglikemia yang diinduksi Steroid pada Pasien Rawat Jalan (Dosis sesuai berat badan)

NPH diberikan pada setiap dosis Glukokortikoid⁷⁵			
0,15 IU/kgBB NPH		0,30 IU/kgBB NPH	
Prednisone/ Prednisolone	10 → 39 mg/dosis	Prednisone/ Prednisolone	≥ 40 mg/dosis
Hydrocortisone	40 → 159 mg/dosis	Hydrocortisone	≥ 160 mg/dosis
Methyl- prednisolone (Solu-medrol)	8 → 31 mg/dosis	Methyl- prednisolone (Solu-medrol)	≥ 32 mg/dosis

Dosis NPH untuk Dexamethasone (Decadron)			
0,15 IU/kgBB NPH dua kali Dosis pertama NPH dengan steroid dan dosis kedua NPH 8-10 jam berikutnya		0,30 IU/kgBB NPH dua kali Dosis pertama NPH dengan steroid dan dosis kedua NPH 8 – 10 jam berikutnya	
Dexamethasone (Decadron)	1,5 → 5,9 mg/dosis	Dexamethasone (Decadron)	≥ 6 mg/dosis

Sesuaikan dosis NPH jika terdapat penurunan eGFR :

1. Turunkan 50% jika eGFR < 30 mL/menit/1,73 m²
2. Turunkan 40% jika eGFR 31 → 45 mL/menit/1,73 m²
3. Turunkan 25% jika eGFR 46 → 60 mL/menit/1,73 m²

E.3. Monitoring Glukosa Darah

Tabel IV.6. Petunjuk Monitoring Glukosa Darah Pasien DM dengan Pemakaian Steroid

<p>1. Pasien Tanpa Riwayat DM Sebelumnya</p> <ul style="list-style-type: none">• Cek glukosa darah 1 kali/hari sebelum makan siang atau makan malam atau 1 → 2 jam setelah makan siang atau makan malam. Jika glukosa darah < 216 mg/dL lanjutkan cek glukosa darah 1 kali/hari sebelum atau sesudah makan siang atau makan malam.• Jika hasil glukosa darah selanjutnya > 216 mg/dL, naikkan frekuensi cek glukosa darah menjadi 4 kali/hari, sebelum makan dan sebelum tidur.• Jika glukosa darah tetap > 216 mg/dL dalam 2 kali pemeriksaan dalam 24 jam, lakukan algoritma terapi.
<p>2. Pasien Dengan Riwayat DM</p> <ul style="list-style-type: none">• Lakukan cek glukosa darah 4 kali/hari, sebelum atau sesudah makan, dan sebelum tidur.• Jika glukosa darah tetap > 216 mg/dL dalam 2 kali pemeriksaan dalam 24 jam, lakukan algoritma terapi.⁷¹

BAB V

TERAPI INSULIN PADA PASIEN RAWAT INAP DENGAN HIPERGLIKEMIA

Terapi insulin untuk pasien yang menjalani rawat inap tidak saja ditujukan untuk pasien yang telah diketahui menderita DM, tetapi juga pasien dengan hiperglikemia yang baru diketahui saat dirawat di rumah sakit. Mereka yang baru diketahui menderita DM atau hiperglikemia kalau dibiarkan maka luarannya lebih buruk (angka kesakitan dan kematian lebih tinggi) dari pada mereka yang telah diketahui menderita DM, sebaliknya akan mempunyai luaran yang lebih baik daripada mereka yang sebelumnya telah diketahui menderita DM jika glukosa darahnya dikelola dengan baik.

A. INDIKASI

Sebenarnya tidak semua pasien yang dirawat di rumah sakit memerlukan terapi insulin. Bagi mereka dengan penyakit ringan, yang kendali glukosa darahnya tercapai dengan OHO yang biasa digunakan sebelum dirawat di rumah sakit, terapi OHO dapat diteruskan tanpa harus menggantinya dengan insulin.

Tetapi pasien DM yang menjalani rawat inap seringkali memerlukan penyesuaian jenis dan dosis OHO yang selama ini dikonsumsi secara teratur, akibat adanya perubahan sebagai berikut:

1. Stres metabolik yang dapat berasal dari infeksi atau kejadian kardiovaskular.
2. Gangguan asupan makanan
3. Pemeriksaan penunjang yang memerlukan persiapan puasa.
4. Adanya obat-obatan yang memengaruhi konsentrasi glukosa darah (kortikosteroid).
5. Adanya komplikasi gangguan organ akibat stres metabolik yang dialami (gagal ginjal akut).

Dilihat dari derajat keparahan penyakit, sasaran glukosa darah, dan pemantauannya, terapi insulin pada pasien DM yang menjalani rawat inap dibagi menjadi 2 bagian besar:

1. Pasien DM dengan penyakit kritis.

Yaitu pasien DM yang mengalami penyakit berat dan mengancam keselamatan pasien dalam waktu 24 jam, antara lain :

- a. Kritis dengan kegawatdaruratan DM (krisis hiperglikemia).
- b. Kritis dengan kegawatdaruratan non-DM.

2. Pasien DM dengan penyakit non-kritis

Yaitu pasien DM yang tidak mengalami penyakit berat dan dirawat di perawatan non-intensif, tetapi memerlukan regulasi glukosa darah yang optimal dan cepat, antara lain:

- a. Tidak terkontrol dengan OHO.
- b. Pemakaian kortikosteroid.
- c. Persiapan operasi.
- d. Diabetes gestasional.
- e. Keadaan khusus yang menyebabkan gangguan metabolisme insulin.

B. SASARAN KENDALI GLIKEMIK

Sasaran kendali glikemik diharapkan dapat dicapai tanpa menimbulkan komplikasi akibat insulin, dengan cara melakukan penurunan kadar glukosa darah secara hati-hati. Adapun sasaran kendali glikemik pada rawat inap adalah sebagai berikut:

1. Pasien DM dengan penyakit kritis: 140 → 180 mg/dL
2. Pasien DM dengan penyakit non-kritis:
 - a. Sebelum makan: 100 → 140 mg/dL
 - b. Acak: < 180 mg/dL.

C. KEBUTUHAN INSULIN PADA PASIEN RAWAT INAP

Dalam keadaan yang memerlukan regulasi glukosa darah yang relatif cepat dan tepat, insulin adalah yang terbaik karena kerjanya cepat dan dosisnya dapat

disesuaikan dengan hasil kadar glukosa darah. Seperti halnya terapi insulin pada pasien DM yang menjalani rawat jalan, prinsip terapi insulin untuk pasien yang dirawat inap adalah sama, yaitu memulai dari dosis kecil yang kemudian dinaikkan secara bertahap, untuk mencegah hipoglikemia. Mungkin memerlukan terapi kombinasi oral dan insulin atau insulin saja.

Terapi insulin dapat diberikan secara infus intravena kontinyu atau subkutan, secara terprogram atau terjadwal (insulin prandial, 1 → 2 kali insulin basal, dan kalau diperlukan ditambah insulin koreksi atau suplemen). Kebutuhan insulin harian total (IHT) dapat didasarkan pada dosis insulin sebelum perawatan atau dihitung sebagai $0,5 \rightarrow 1 \text{ IU/kgBB/hari}$. Untuk lanjut usia atau pasien dengan gangguan fungsi ginjal, hendaknya diberikan dosis yang lebih rendah, misalnya $0,5 \text{ IU/kgBB/hari}$.



Gambar V.1. Kebutuhan Insulin pada Pasien Rawat Inap

Kebutuhan insulin SK(Sub Kutan) pada pasien rawat inap dapat berupa:

1. Insulin basal

Kebutuhan insulin basal didasarkan pada asumsi jumlah insulin yang dibutuhkan sesuai dengan produksi glukosa hepatic (endogen), yaitu $40 \rightarrow 50\%$ dari kebutuhan IHT.

2. Insulin prandial

Kebutuhan insulin prandial ditentukan berdasarkan asumsi jumlah insulin yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan peningkatan glukosa darah sesudah makan.

3. Insulin koreksional

Kebutuhan insulin koreksional merupakan jumlah insulin yang diperlukan untuk mengoreksi kadar glukosa darah yang melebihi sasaran glikemik yang telah ditentukan pada waktu tertentu. Secara umum, kebutuhan prandial/nutrisional atau koreksi/supplemental per dosis biasanya sekitar 10% → 20% dari kebutuhan IHT.

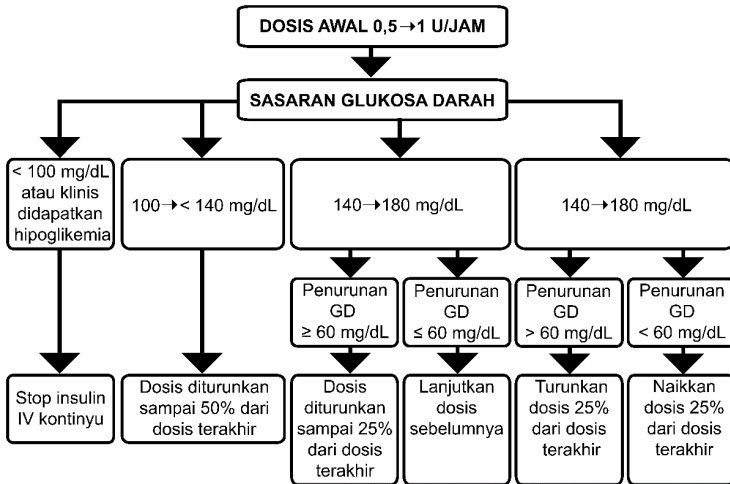
Ketiga jenis kebutuhan insulin tersebut diatas dapat mengalami perubahan dari kebutuhan harian pasien sebelum dirawat, tergantung dari beratnya stres metabolik yang dialami.

D. PROTOKOL TERAPI INSULIN

D.1. Terapi Insulin IV Kontinyu

Persyaratan memulai insulin IV kontinyu :

1. Sesuai indikasi.
2. Secara teknis memungkinkan: prasarana tersedia (syringe pump, mikrodrrip, alat pemeriksaan glukosa darah mandiri/glukometer), tenaga kesehatan yang terampil, memungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan glukosa darah yang intensif (yang pada awalnya perlu dilakukan setiap jam).
3. Kadar kalium > 3mEq/L.
4. Jenis insulin yang digunakan: kerja pendek.
5. Upayakan konsentrasi insulin 1 IU/mL.



Gambar V.2. Insulin IV Kontinyu pada Pasien Rawat Inap

D.2. Regimen SK Dosis Terbagi

Tabel V.1. Regimen Terapi Dosis Insulin Terbagi pada Pasien Rawat Inap

Dosis Permulaan	Dosis Penyesuaian
<ol style="list-style-type: none">1. Bila pasien sudah pernah menggunakan insulin dan glukosa darah terkontrol baik, \leqgunakan dosis sebelumnya.2. Bila pasien belum pernah menggunakan insulin, dan sebelumnya mendapatkan insulin IV kontinyu, dihitung dosis total/24 jam terlebih dahulu. Dapat diberikan dalam bentuk :<ol style="list-style-type: none">a. Insulin prandial dengan dosis 80% dari total dibagi 3 ataub. Kombinasi basal dan prandial dengan rasio 50% basal dan 50% prandial dibagi 3 kali pemberian dari 80% dosis total/24 jam.3. Bila pasien belum pernah menggunakan insulin dan sebelumnya tidak mendapatkan insulin IV kontinyu, dimulai dengan insulin prandial 3 kali 5 \rightarrow 10 IU.4. Insulin kerja panjang mulai diberikan bila :<ol style="list-style-type: none">a. Glukosa darah siang dan malam sudah terkontrol, tetapi glukosa darah puasa masih tinggi.b. Total <i>short-acting</i> yang diberikan $>$ 30 atau 50 IU/hari, tetapi glukosa darah belum terkontrol.	<ol style="list-style-type: none">1. Dosis insulin basal dan prandial dinaikkan/diturunkan secara bertahap 2 \rightarrow 4 IU setiap kali pemberian, berdasarkan hasil kurva glukosa darah harian.

D.3. Regimen SK Dosis Koreksional

Jika kadar glukosa darah puasa tidak mencapai sasaran, perlu dilakukan penyesuaian dosis insulin malam untuk memenuhi kebutuhan basal. Dosis koreksional ini ditentukan berdasarkan:

1. Pola kadar glukosa darah yang terekam pada catatan pemantauan pasien
2. Dosis insulin, asupan makanan, dan kegiatan fisik pasien sebelumnya

3. Asupan makanan dan kegiatan fisik pasien yang akan diberikan selama periode pemberian dosis koreksional.

Koreksi biasanya dilakukan dengan menaikkan dosis insulin kerja cepat atau kerja pendek sejumlah 1 → 2 IU, atau bisa juga dengan menaikkan sejumlah 3% dari kebutuhan insulin harian total.

Tabel V.2. Regimen Terapi Dosis Insulin Koreksional pada Pasien Rawat Inap

Dosis awal	Dosis Penyesuaian
<ol style="list-style-type: none">1. Biasanya digunakan pada pasien pasca insulin IV kontinyu yang glukosa darahnya relatif terkendali tetapi terdapat peningkatan glukosa darah sewaktu yang tinggi.2. Insulin basal dimulai dari dosis 0,25 → 0,5 IU/kgBB/hari.3. Insulin kerja pendek atau kerja sangat pendek dimulai dengan dosis 5 → 10 IU setiap kali pemberian.	<ol style="list-style-type: none">1. Insulin basal dinaikan bertahap 5 → 10 IU sampai glukosa darah puasa tercapai.2. Insulin kerja pendek atau kerja sangat pendek diberikan sesuai dengan pola glukosa darah yang meningkat pada evaluasi kurva glukosa darah harian, dinaikkan 5 → 10 IU setiap kali pemberian.

E. PEMANTAUAN GLUKOSA DARAH

Pemantauan glukosa darah pada pasien rawat inap hendaknya selalu berpegang pada prinsip kehati-hatian terhadap kejadian hipoglikemia. Semakin agresif pemberian insulin, pemantauan glukosa darah dilakukan semakin ketat. Hal ini disesuaikan tidak hanya atas indikasi klinis tetapi juga berdasarkan kemampuan operasional sarana dan prasarana yang ada. Misalnya, meskipun harus dilakukan pemantauan ketat, tetapi jika tenaga kesehatan jumlahnya terbatas, maka agresivitas pemberian insulin hendaknya disesuaikan.

Tabel V.3. Pemantauan Glukosa Darah pada Pasien Rawat Inap

Insulin IV Kontinyu	Insulin SK Dosis Terbagi	Insulin SK Dosis Koreksional
<ul style="list-style-type: none">• Cek glukosa darah setiap jam dalam 3 jam pertama untuk evaluasi kemungkinan hipoglikemia.• Selanjutnya glukosa darah dimonitor sesuai agresivitas pemberian insulin.	<ul style="list-style-type: none">• Kurva glukosa darah diperiksa 2 → 3 kali/minggu.• Kurva glukosa darah harian terdiri dari pemeriksaan glukosa darah sebelum makan pagi, siang, dan sore/malam.	<ul style="list-style-type: none">• Glukosa darah diperiksa berkala dalam 1 hari, misalnya tiap 6 jam atau sebelum makan.

F. TRANSISI DARI INTRAVENA KE SUBKUTAN

Pasien yang mendapatkan terapi insulin IV kontinyu biasanya akan membutuhkan transisi ke insulin subkutan jika mereka memulai memakan makanan biasa atau akan pindah ke ruang rawat biasa. Biasanya, dosis insulin subkutan diberikan antara 75 → 80% dari dosis harian total insulin IV kontinyu, yang kemudian dibagi secara proporsional menjadi komponen basal dan prandial. Perlu dicatat, bahwa insulin SK harus diberikan 2 jam sebelum infus insulin IV dihentikan untuk mencegah hiperglikemia.

Tabel V.4. Contoh Perhitungan Perubahan Dosis Insulin dari Pemberian Infus Intravena ke Subkutan

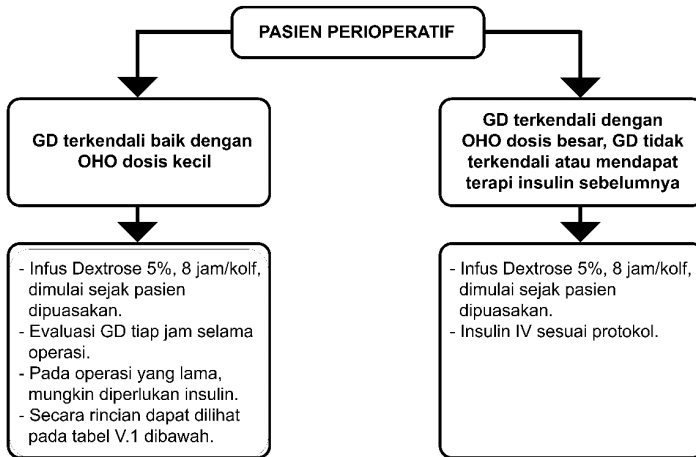
Misalnya :

- Pasien dewasa DMT2 mendapatkan insulin IV kontinyu 2 IU/jam dalam 6 jam terakhir, berarti dosis insulin harian total adalah 48 IU.
- Kebutuhan insulin subkutan adalah 80% → 100% dari insulin harian total yang diberikan secara IV kontinyu.
Kebutuhan insulin subkutan : $80\% \times 48 \text{ IU} = 38 \text{ IU}$.
Dosis insulin basal subkutan : 50% dari 38 IU = 19 IU.
Dosis insulin prandial subkutan : 50% dari 38 IU = 19 IU; dibagi tiga masing-masing 6 IU setiap kali sebelum makan (makan pagi, siang, dan malam).

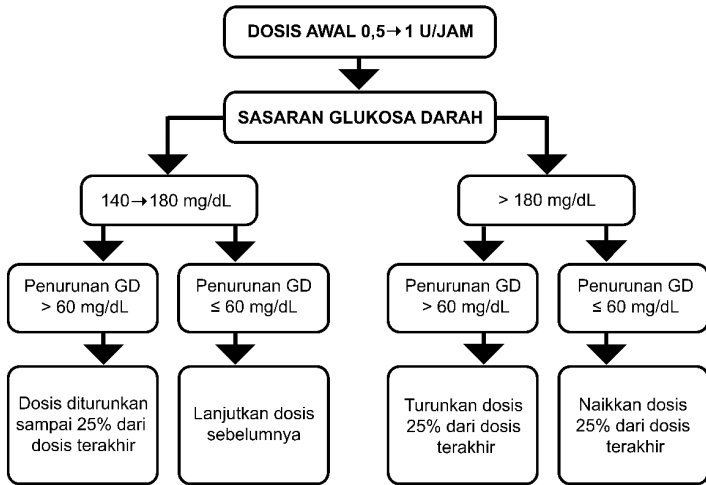
Sumber: ADA. Diabetes Care 2010;33:S11-S61.

BAB VI TERAPI INSULIN PADA PASIEN PERIOPERATIF

Terapi insulin perioperatif umumnya dipengaruhi oleh tipe DM, jenis prosedur pembedahan yang akan dijalani, terapi farmakologis sebelumnya, dan status kendali glikemik sebelum pembedahan. Pada prinsipnya, regimen terapi terdiri dari insulin basal dan prandial. Jika GD terkendali baik dengan diet dan olah raga, tidak perlu intervensi perioperatif khusus.



Gambar VI.1. Skema Tata Laksana Pasien Perioperatif



Gambar VI.2. Tata Laksana Insulin Perioperatif pada DM2

Tabel VI.1. Strategi Pemberian Insulin pada Pasien Perioperatif

Periode	Jenis Insulin
Pre-operatif	Insulin basal <ul style="list-style-type: none"> Dosis : 0,1 → 0,2 IU/kgBB. Pasien yang mendapat insulin : lanjutkan dosis insulin basal atau kurangi 25% + insulin koreksional. Pasien yang mendapat insulin kombinasi atau insulin <i>premixed</i>: dosis harian total yang biasa diberikan dan 40% → 50% diberikan sebagai injeksi insulin analog.
Intraoperatif	Insulin IV, tergantung jenis pembedahan <ul style="list-style-type: none"> Bedah minor dan durasi < 6 jam : lanjutkan prosedur preoperatif. Prosedur yang lebih kompleks dan lama : infus IV kontinyu (lihat Gambar V.1).
Post-operatif	<ul style="list-style-type: none"> Setelah kendali glikemik stabil, dari infus IV kontinyu beralih ke insulin SK. Transisi dilakukan 12 → 24 jam sebelum menghentikan pemberian insulin IV kontinyu.

BAB VII

TERAPI INSULIN PADA KRISIS HIPERGLIKEMIA

A. DEFINISI DAN DIAGNOSIS

Ketoasidosis diabetik (KAD) dan status hiperglikemia hiperosmolar (SHH) termasuk bagian dari spektrum krisis hiperglikemia yang merupakan komplikasi metabolik akut DM yang serius. Manifestasi utamanya adalah defisiensi insulin dan hiperglikemia berat.

KAD terjadi bila terdapat defisiensi insulin yang berat sehingga tidak saja menimbulkan hiperglikemia dan dehidrasi berat, tapi juga mengakibatkan peningkatan produksi keton dan asidosis. Sementara SHH terjadi ketika terdapat defisiensi insulin yang relatif (terhadap kebutuhan insulin) sehingga menimbulkan dehidrasi dan hiperosmolaritas tanpa disertai asidosis. Kriteria diagnosis KAD dan SHH dapat dilihat pada **Tabel VII.1**.

Tabel VII.1. Kriteria Diagnosis KAD dan SHH

	KAD Glukosa plasma > 250 mg/dL			SHH Glukosa plasma > 600 mg/dL
	Ringan	Sedang	Berat	
pH arteri	7,25 → 7,30	7,00 → < 7,24	< 7,00	> 7,30
Serum bikarbonat, mEq/L	15 → 18	10 → < 15	< 10	> 18
Keton urin*	Positif	Positif	Positif	Kecil
Keton serum*	Positif	Positif	Positif	Kecil
Osmolalitas serum efektif	Bervariasi	Bervariasi	bervariasi	> 320 mOsm/kg
Kesenjangan anion	> 10	> 12	> 12	Bervariasi
Status mental	Siaga	Siaga/mengantuk	Stupor/koma	Stupor/koma

*metode reaksi nitroprusid, osmolalitas serum efektif= $2[\text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{glukosa} (\text{mg/dL})/18]$, kesenjangan anion= $(\text{Na}^+) - [(\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) (\text{mEq/L})]$

Sumber: Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43

B. TERAPI

Terapi krisis hiperglikemia bertujuan untuk mengoreksi kelainan patofisiologis yang mendasari, yaitu gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, kadar glukosa darah, gangguan asam basa, serta mengatasi faktor pencetus. Tujuan utama pengobatan pada KAD adalah menghentikan proses ketosis. Bagian utama dari terapi KAD dan SHH yaitu pemberian cairan, koreksi elektrolit dan asam basa, dan terapi insulin. Hal pertama yang harus dilakukan pada kasus krisis hiperglikemia adalah resusitasi cairan untuk memperbaiki depleksi volume cairan dalam tubuh. Selain itu perlu dilakukan koreksi terhadap gangguan elektrolit yang ada. Bila kadar kalium awal kurang dari 3,3 mEq/L, suplemen kalium harus diberikan lebih dahulu sebelum infus insulin dimulai. Gangguan asam basa yang cukup berat juga memerlukan penanganan khusus.

Pada umumnya infus insulin intravena 5 → 7 IU/jam 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 terdapat faktor lain yang menyebabkan penurunan kadar glukosa darah kurang dari 60 mg/dL/jam, misalnya rehidrasi yang kurang adekuat dan asidosis yang memburuk, maka kecepatan infus insulin perlu ditingkatkan.

Bila kadar glukosa darah sudah turun < 250 mg/dL, dosis insulin infus harus dikurangi menjadi 50% dari dosis sebelumnya. Infus insulin terus dilanjutkan sampai ketosis teratasi dan pasien sudah bisa makan/minum.

B.1. Metode Pemberian Insulin pada Krisis Hiperglikemia

B.1.1. Insulin infus IV kontinyu dosis rendah

Insulin infus intravena dosis rendah berkelanjutan (*continuous intravenous infusion of low dose insulin*) merupakan standar baku pemberian insulin di sebagian besar pusat pelayanan medis. Pemberian drip insulin bertujuan untuk menekan glukoneogenesis dan lipolisis. Metode pemberian infus insulin intravena dosis rendah berkelanjutan

dikaitkan dengan komplikasi metabolik (hipoglikemia, hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlaktatemia, dan disequilibrium osmotik) yang lebih jarang dibandingkan dengan metode pemberian insulin dosis besar secara berkala atau intermiten.

B.1.2. Insulin intramuskular

Metode pemberian insulin intramuskular terutama dilakukan di pusat pelayanan medis yang tidak memungkinkan untuk melakukan pemberian drip insulin, antara lain sulit untuk melakukan pemantauan dan tidak tersedianya peralatan yang memadai. Metode ini diawali dengan pemberian insulin dosis awal (*loading dose*) sebesar 20 IU dan kemudian dilanjutkan dengan pemberian insulin intramuskular dosis rendah (5 IU) secara berkala hingga glukosa darah terkendali. Penurunan kadar glukosa darah yang dicapai dengan pemberian insulin secara intramuskular lebih lambat dibandingkan dengan cara pemberian drip insulin.

B.1.3. Insulin subkutan

Metode pemberian insulin subkutan juga dapat dilakukan pada kasus krisis hiperglikemia. Namun untuk mencapai kadar insulin puncak dibutuhkan waktu yang lebih lama. Metode ini menyebabkan penurunan kadar glukosa darah awal yang lebih lambat dan timbulnya efek hipoglikemia lambat (*late hypoglycemia*) yang lebih sering dibandingkan dengan terapi insulin intramuskular.

Tata laksana pasien KAD atau SHH dapat dilihat pada **Tabel VII. 2**. Sebelum mengawali tata laksana lakukan evaluasi awal lengkap, periksa glukosa kapiler dan keton serum/urin untuk mengonfirmasi hiperglikemia dan ketonemia/ketonuria, periksa darah untuk mengetahui profil metabolik. Mulai berikan cairan intravena NaCl 0,9% 1 liter/jam (15 → 20 mL/kgBB/jam).

Tabel VII.2. Skema Penatalaksanaan Ketoasidosis Diabetik dan Sindroma Hiperosmolar Hiperqlikemia

Jam Ke-	Infus NaCl 0,9%	Infus II (Insulin)	Infus III (Koreksi K ⁺)	Infus IV (Koreksi Bikarbonat (HCO ₃))
0	<p>2 kolf, ½ jam</p> <p>2 kolf</p> <p>1 kolf</p> <p>1 kolf</p> <p>½ kolf</p> <p>Bila GD < 200 mg/dL, ganti Dextrose 5%.</p> <p>Bila kadar Na > 145 mEq, infus NaCl 0,9% diganti dengan NaCl 0,45%.</p> <p>Pada pasien dengan gagal jantung dan gagal ginjal direkomendasikan pemasangan CVC (<i>Central Venous Catheter</i>) untuk memonitor pemberian cairan.</p> <p>Penanganan penyakit pencetus juga merupakan prioritas yang harus segera dilakukan (misalnya pemberian antibiotik yang adekuat pada kasus infeksi).</p>	<p>Pada jam ke-2 Bolus 180 mU/kgBB dilanjutkan dengan insulin IV kontinyu 90 mU/jam/kgBB dalam NaCl 0,9%.</p> <p>Bila GD < 200 mg/dL pada KAD atau GD < 300 mg/dL pada SHH, kecepatan insulin IV kontinyu dikurangi 45 mU/jam/kgBB.</p> <p>Bila GD stabil 200 → 300 mg/dL selama 12 jam dan pasien dapat makan, dapat dimulai pemberian insulin IV kontinyu 1 → 2 IU/jam disertai dengan insulin koreksional (sesuai Tabel IV.3, Bab IV).</p> <p>Insulin IV</p>	<p>50 mEq/6 jam (dalam infus)</p> <p>Bila kadar K :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <3 : 75 • 3 → 4,5 : 50 • 4,5 → 6 : 25 • >6 : 0 <p>Kalium diperiksa ulang tiap 6 jam sampai stabil selama 24 jam</p>	<p>Bila pH :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <7 : 100 mEq HCO₃ • 7 → 7,1 : 50 mEq HCO₃ • >7,1 : 0 <p>Analisa gas darah diperiksa ulang tiap 6 jam sampai stabil selama 24 jam.</p>

	kontinyu dihentikan setelah hasil keton darah negatif. Kemudian dilanjutkan dengan pemberian insulin <i>fixed dose</i> basal bolus, disesuaikan dengan kebutuhan sebelumnya (sesuai Tabel IV.5, Bab IV).		
--	---	--	--

Pengobatan umum :

1. Antibiotik yang adekuat.
2. Oksigen bila PO₂ < 80 mmHg.
3. Heparin bila ada DIC.

BAB VIII

KEAMANAN DAN EFEK SAMPING INSULIN

A. PENGGUNAAN PADA WANITA HAMIL

Pemberian obat-obatan pada wanita hamil selalu menjadi perhatian para dokter karena harus mempertimbangkan keamanan ibu dan bayi yang dikandungnya. Penggunaan *Human Insulin* pada wanita hamil sudah teruji keamanannya. Yang perlu diperhatikan adalah keamanan dari insulin analog. Beberapa penelitian telah membahas keamanan insulin analog dalam penggunaannya pada wanita hamil.

Insulin lispro dan insulin aspart memiliki manfaat kendali glikemik maternal yang lebih baik yang dibandingkan dengan *Soluble Human Insulin*. Penggunaan insulin lispro atau insulin aspart berkaitan dengan penurunan puncak konsentrasi glukosa sehingga menurunkan resiko makrosomia pada fetus. Namun karena hanya terdapat sedikit data mengenai kondisi fetus setelah lahir, maka disarankan tidak perlu mengganti *Human Insulin* menjadi insulin analog kerja pendek. Terutama pada pasien wanita dengan DMT2 atau diabetes gestasional dimana hanya terdapat sedikit bukti mengenai keuntungan penggantian insulin analog.⁷⁶

Saat ini tidak terdapat bukti yang cukup untuk mengevaluasi penggunaan insulin glargine pada kehamilan. NICE menyatakan tidak terdapat bukti yang cukup mengenai penggunaan insulin glargine selama kehamilan sehingga merekomendasikan insulin NPH sebagai pilihan insulin kerja panjang. Insulin glargine masuk ke dalam kategori obat C oleh organisasi FDA (Food and Drug Administration) karena tidak terdapat studi yang terkontrol baik pada wanita hamil serta efek samping telah ditemukan pada studi hewan coba.⁷⁶

Hanya terdapat sedikit bukti mengenai efek penggunaan insulin glargine pada wanita hamil dengan DMT1. Bagi pasien yang telah menggunakan insulin glargine, maka insulin glargine dapat dilanjutkan demi mempertahankan kontrol glikemik terutama jika pasien telah dalam kondisi hamil. Pada wanita yang belum

hamil, pertimbangkan untuk mengganti insulin menjadi NPH atau insulin detemir.⁷⁶

Perbedaan antara insulin detemir dan insulin NPH menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan insiden hipoglikemia antara pasien hamil yang menggunakan insulin detemir dengan insulin NPH. Tidak terdapat perbedaan *fetal outcome* antara insulin detemir dengan insulin NPH, sementara itu terdapat perbaikan glukosa darah puasa dengan penggunaan insulin detemir tanpa peningkatan insiden hipoglikemia, termasuk episode hipoglikemia nokturnal. FDA pada april 2012 menyetujui penggunaan insulin detemir pada kehamilan dan diklasifikasikan menjadi kategori obat B. Namun apabila diabetes sudah terkontrol baik dengan insulin NPH, ibu hamil tidak perlu mengganti insulin NPH dengan insulin detemir karena tidak terdapat bukti yang mendukung penggunaan insulin detemir pada wanita dengan diabetes gestasional dan DMT2 serta hanya sedikit manfaat definitif terhadap fetus dengan penggunaan insulin detemir selama kehamilan.⁷⁶

Insulin degludec merupakan insulin analog kerja panjang yang dapat menjadi alternatif sebagai insulin basal analog selama kehamilan, terutama pasien yang sering mengalami hipoglikemia berat maupun rekurensi. Terdapat laporan kasus pasien wanita hamil dengan DMT2 yang menggunakan insulin degludec sejak prekonsepsi memiliki *pregnancy outcome* yang sukses. Namun saat ini belum terdapat penelitian uji coba klinis penggunaan insulin degludec selama kehamilan karena masalah etik mengenai potensi bahaya terhadap fetus, walaupun pada hewan coba tidak terdapat perbedaan antara insulin degludec dan *Human Insulin* terkait embriotoksitas dan teratogenesis.⁷⁷

B. HIPOGLIKEMIA

Efek samping insulin yang paling penting diperhatikan adalah hipoglikemia. Sasaran glukosa darah yang terlalu ketat terutama untuk pasien yang dirawat di ruang terapi intensif sering menimbulkan efek samping hipoglikemia. Hal ini dapat memperburuk luaran klinik pasien kritis. Karenanya, kini ada

kecenderungan memperendah sasaran glukosa darah yang ingin dicapai untuk pasien kritis.

Edukasi pasien rawat jalan yang menggunakan terapi insulin untuk mengendalikan glukosa darahnya perlu diberikan dengan baik dengan harapan mengurangi kejadian hipoglikemia. Edukasi ini meliputi konsep tentang glukosa darah puasa dan prandial, fungsi insulin basal dan insulin prandial, serta pemantauan glukosa darah mandiri.

Tabel VIII.1. Klasifikasi Hipoglikemia Menurut ADA 2019

Level	Glukosa Darah
Nilai peringatan hipoglikemia (Level 1)	≤ 70 mg/dL
Hipoglikemia signifikan secara klinis (Level 2)	< 54 mg/dL
Hipoglikemia berat (Level 3)	Tanpa nilai ambang glukosa spesifik. Hipoglikemia berat dengan ganggan status mental dan/atau fisik yang membutuhkan bantuan orang lain.

C. KENAIKAN BERAT BADAN

Kenaikan berat badan pada pasien yang menggunakan terapi insulin dapat disebabkan oleh beberapa keadaan. Insulin sendiri merupakan hormon anabolik. Penggunaannya pada pasien dengan kendali glikemik yang buruk akan meningkatkan berat badan karena pemulihan masa otot dan lemak. Adanya asupan tambahan akibat kejadian hipoglikemia, atau asupan makan yang lebih banyak karena merasa menggunakan insulin juga dapat menyebabkan kenaikan berat badan.

D. EDEMA INSULIN

Edema dapat terjadi pada pasien yang memiliki kendali glikemik yang buruk (termasuk pasien dengan ketoasidosis), akibat retensi garam dan air akut. Edema akan menghilang secara spontan dalam beberapa hari. Kalau diperlukan untuk sementara dapat diberikan terapi diuretik. Edema pada pemberian insulin juga dapat terjadi pada penggunaannya bersamaan dengan obat oral golongan glitazon. Kalau efek samping tersebut menyebabkan perburukan klinik, maka sebaiknya obat golongan glitazon dihentikan.

E. LIPODISTROFI (LIPOATROFI DAN LIPOHIPERTROFI)

Suntikan insulin berulang pada lokasi yang sama dapat menyebabkan kehilangan lemak terlokalisasi (lipoatrofi) maupun penumpukan lemak (lipohipertrofi). Lemak yang hilang akan kembali dalam beberapa bulan sampai tahun. Sensitivitas nyeri pada lokasi yang mengalami lipohipertrofi mungkin berkurang, juga akan terjadi peningkatan masa jaringan ikat fibrosa. Penyerapan insulin yang disuntikkan pada tempat lipohipertrofi mungkin tidak teratur dan tidak bisa diramalkan. Penumpukan lemak akan berkurang secara perlahan bersamaan dengan waktu. Untuk menghindari lipohipertrofi, disarankan untuk menyuntikkan insulin di tempat yang berbeda dan bergantian.

BAB IX

TEKNIK PENYUNTIKAN DAN PENYIMPANAN INSULIN

A. TEKNIK PENYUNTIKAN INSULIN

- Untuk menghindari nyeri pada tempat penyuntikan gunakan insulin pada suhu kamar, hindari penyuntikan pada akar rambut, gunakan jarum yang lebih pendek dan diameter lebih kecil, serta gunakan jarum baru. Jika menggunakan alkohol, suntikkan hanya ketika alkohol telah sepenuhnya kering.
- Masukkan jarum secara cepat melalui kulit. Suntikkan perlahan dan pastikan *plunger* (bagian yang didorong) atau tombol (pen) telah sepenuhnya tertekan. Pada penggunaan pen, setelah tombol ditekan, pasien harus menghitung perlahan sampai 10 sebelum menarik jarum.
- Jarum 4 mm dan 5 mm dapat digunakan oleh setiap pasien dewasa termasuk pasien dengan obesitas, dan umumnya tidak perlu dilakukan pengangkatan lipatan kulit terutama pada orang dengan berat badan normal atau obesitas. Sebaiknya penyuntikan dilakukan dengan **sudut 90° terhadap permukaan kulit**.
- Urutan yang optimal : (i). suntikkan insulin perlahan dengan sudut tegak lurus terhadap permukaan lipatan kulit, (ii). setelah *plunger* sepenuhnya tertekan (pada pen) biarkan jarum di kulit selama 10 detik atau hitung 1 sampai 10, (iii). tarik jarum dari kulit, (iv). lepaskan lipatan kulit, (v). lepaskan jarum dari pen, (vi) buang jarum.
- Pasien harus diajarkan untuk memeriksa lokasi penyuntikan dan mampu mendeteksi lipohipertrofi.

- Tidak boleh menyuntik ke area yang mengalami lipohipertrofi sampai jaringan abnormal kembali normal (dapat memakan waktu bulanan sampai tahunan).
- Memindahkan lokasi suntikan dari lipohipertrofi ke jaringan normal sering membutuhkan penurunan dosis insulin yang disuntikkan.
- Strategi pencegahan dan terapi yang terbaik untuk lipohipertrofi adalah dengan penggunaan *Human Insulin* dimurnikan, rotasi lokasi injeksi, menggunakan zona injeksi lebih besar, dan tidak menggunakan kembali jarum yang telah digunakan.
- Pasien harus diajarkan skema rotasi yaitu : membagi tempat injeksi ke dalam kuadran (atau bagian bila menggunakan paha atau bokong), menggunakan satu kuadran per minggu, lokasi penyuntikan satu sama lain harus berjarak minimal 1 cm untuk menghindari trauma ulang jaringan.
- Wanita hamil dengan DM : yang menyuntikkan ke dalam perut harus memberikan suntikan dengan mengangkat lipatan kulit, hindari menggunakan lokasi perut sekitar umbilikus selama trimester terakhir, injeksi ke sisi-sisi perut masih dapat digunakan dengan mengangkat lipatan kulit.

B. TEKNIK PENYIMPANAN INSULIN

- Simpan insulin yang sudah digunakan (pen, *cartridge* atau botol) pada suhu kamar maksimal 1 bulan setelah pemakaian pertama, dan belum kadaluwarsa. Simpan insulin yang belum dibuka di dalam kulkas tetapi jangan disimpan di dalam *freezer*.

- *Cloudy insulin* (misalnya NPH dan insulin *premixed*) harus secara lembut diputar sebanyak 20 putaran dan atau dimiringkan (jangan diguncang) sampai kristal kembali larut ke dalam suspensi (larutan menjadi berwarna putih susu).

DAFTAR PUSTAKA

- ¹ International Diabetes Federation. (2017) *IDF Diabetes Atlas 8th ed. IDF website(online)*. Available at : <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. (Accessed March 10th 2019).
- ² Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018) *Hasil Utama Riskesdas 2018. Website Departemen Kesehatan RI* (online). Available at : http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf. Published 2018. Accessed March 10 2019.
- ³ Cornell S. Continual Evolution of Type 2 Diabetes: An Update on Pathophysiology and Emerging Treatment Options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:621-632.
- ⁴ Gärtner V, Eigentler TK. Pathogenesis of Diabetic Macro- and Microangiopathy. *Clin Nephrol*. 2008 Jul;70(1):1-9.
- ⁵ Yoon JW, Jun HS. Autoimmune Destruction of Pancreatic Beta Cells. *Am J Ther*. 2005 Nov-Dec;12(6):580-91.
- ⁶ Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J*. 2012 Jul;27(4):269-273.
- ⁷ Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(Suppl 2):S253-S259.
- ⁸ Alfadhli EM. Gestational Diabetes Mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406.
- ⁹ Tibaldi JM. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *The American Journal of Medicine*. 2014;127: S25-S38.
- ¹⁰ McCall AL. Insulin Therapy and Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):57-87.
- ¹¹ Quianzon CC, Cheikh I. History of Insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012;2(2):10.3402/jchimp.v2i2.18701.
- ¹² McCall AL, Farhy LS. Treating Type 1 Diabetes: from Strategies for Insulin Delivery to Dual Hormonal Control. *Minerva Endocrinol*. 2013 Jun;38(2):145-163.
- ¹³ Grunberger G. Insulin Analog-Are They Worth It? Yes! *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1767-1770.
- ¹⁴ Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins Basic Considerations. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jan;8(1):6-13.
- ¹⁵ Silver B, Raimaya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018 Apr;9(2):449-492.
- ¹⁶ Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, Porfirio GJM, Martimbianco AL, Riera R, et al. Short-acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin on Postprandial Glucose and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:2.
- ¹⁷ Singh J. Rapid Acting Insulin Analogues. *Semantic Scholar*. 2012;5(5):254-257.
- ¹⁸ Peterson GE. Intermediate and Long-Acting Insulins: A Review of NPH Insulin, Insulin Glargine, and Insulin Detemir. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22(12):2613-2619.
- ¹⁹ Standl E, Owen DR. New Long-Acting Basal Insulins: Does Benefit Outweigh Cost? *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(Supplement 2):S172-S179.
- ²⁰ Kalra S, Czupryniak L, Kilow G, Lamptey R, Kumar A, Unnikrishnan AG, et al. Expert Opinion: Patient Selection for Premixed Insulin Formulations in Diabetes Care. *Diabetes Ther*. 2018 Dec;9(6):2185-2199.
- ²¹ Diabetes.co.uk. (2019). *Insulin Actions and Duration - How Long Insulin Takes To Work*. [online] Available at: <https://www.diabetes.co.uk/insulin/insulin-actions-and-durations.html> [Accessed 10 Jul. 2019].
- ²² Petznick A. Insulin Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician*. 2011 Jul 15; 84(2):183-190.
- ²³ Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Clinical Utility of Insulin and Insulin Analogs. *Islets*. 2013 Mar 1;5(2):67-78.

-
- ²⁴ Garber AJ. Premixed insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2006; 66(1):31-49.
- ²⁵ Noble SL, Johnston E, Walton B. Insulin Lispro: A Fast-Acting Insulin Analog. *Am Fam Physician*. 1998 Jan 15;57(2):279-286.
- ²⁶ Clissoid R, Clissoid D. Insulin Glargine in The Management of Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Assessment of Its Clinical Efficacy and Economic Value. *Core Evid*. 2007;2(2):89-110.
- ²⁷ Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin Glargine: A Long Acting Insulin Analog. *J Postgrad Med*. 2005;51:68-71.
- ²⁸ Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just Another Basal Insulin. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:31-37.
- ²⁹ Lau IT, Lee KF, So WY, Tan K, Yeung VTF. Insulin Glargine 300 U/ml for Basal Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:273-284.
- ³⁰ Kalra S. High Concentration Insulin. *Kalra S. Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Jan-Feb;22(1):160-163.
- ³¹ Wal P, Wal A, Srivastava S, Srivastava A, Pandey U, Jain T, et al. Comparative Efficacy of Humalog Mix 75/25 with Human Insulin. *J Pharm Sci & Res*. 2010;2(5):302-307.
- ³² Haahr H, Fita EG, Heise T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(4):339-354.
- ³³ Accessdata.fda.gov. (2019). *RYZODEG 70/30*. [online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203313s002lbl.pdf [Accessed 26 May 2019].
- ³⁴ Kalra S, Atkin S, Cervera A, Das AK, Demir O, Demit T, et al. Multinational ConsensusL Insulin Initiation with Insulin Degludec/Aspart (IDegAsp). *Adv Ther*. 2018;35:928-936.
- ³⁵ Newsome C. Basaglar. *Clin Diabetes*. 2017 Jul;35(3):181.
- ³⁶ Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzáles-Gálvez G, et al. Efficacy and Safety of LixiLan a Titratable Fixed-ratio Combination of Insulin Glargine plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1972-1980.
- ³⁷ Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2026-2035.
- ³⁸ European Medicines Agency. (2019). *Suliqua - European Medicines Agency*. [online] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/suliqua> [Accessed 13 Jun. 2019].
- ³⁹ Healio (2019). *FDA Approves iDegLira Combination Injection*. [online] Healio.com. Available at: <https://www.healio.com/endocrinology/diabetes/news/online/%7B9b202684-626d-43a7-ac04-9a689da0acfa%7D/fda-approves-ideglira-combination-injection> [Accessed 26 May 2019].
- ⁴⁰ Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med*. 1005;352:174-183.
- ⁴¹ Ramchandani N, Ellis MK, Jain S, Bhandari S, Anhalt H, Maclaren NK, et al. Basal Insulin Requirements on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion During the First 12 Months After Diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May;4(3):610-614.
- ⁴² Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal Prandial Timing of Bolus Insulin in Diabetes Management: A Review. *Diabet Med*. 2018 Mar;35(3):306-316.
- ⁴³ Galdo JA, Thurston MM, Bourg CA. Clinical Considerations for Insulin Pharmacotherapy in Ambulatory Care, Part OneL Introduction and Review of Current Products and Guidelines. *Clin Diabetes*. 2014 Apr;32(2):66-75.
- ⁴⁴ Davidson MB. Insulin Therapy: A Personal Approach. *Clin Diabetes*. 105 Jul;33(3):123-135.
- ⁴⁵ Kovil R, Chawla M, Rajput R, Singh AK, Sinha B, Ghosal S, et al. Consensus on Insulin Dose and Titration Algorithms in Ambulatory Care of Type 2 Diabetes in India. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2017 Feb;65:17-30.
- ⁴⁶ American Diabetes Association. (2019) *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *American Diabetes Association Diabetes Care*

Website (online). American Diabetes Association *Diabetes Care*;42(Suppl. 1):590-5102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>.

⁴⁷ Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: How Similar is Similar? *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May;5(3):741-754.

⁴⁸ Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins Basic Considerations. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jan;8(1):6-13.

⁴⁹ Srfmr.org. (2011). *Type 2 Diabetes Adult Outpatient Insulin Guidelines*. [online] Available at: http://www.srfmr.org/uploads/provider_resource/1331853259-8b5d35db700e0a8b9/Outpatient%20Insulin%20Guidelines%202.17.2011.pdf [Accessed 5 Jul. 2019].

⁵⁰ Cadth.ca. (2019). *Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes*. [online] Available at: https://www.cadth.ca/media/pdf/InsulinStartTool_e_print.pdf [Accessed 5 Jul. 2019].

⁵¹ Hariharan, J., O'Shaughnessy, I., Gillard, D. and Guddie, L. (2019). *Step-Wise Dosing and Titration of Insulin for Type 2 Diabetes in the Ambulatory Setting*. [online] Download.lww.com. Available at: https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/JACM/A/JACM_37_1_2013_10_15_AZAM_2_SDC2.pdf [Accessed 5 Jul. 2019].

⁵² Diabet, E. (2019). *Session Two: Changing the Type 2 Diabetes Mellitus Management Paradigm with Fixed-Ratio Combinations - European Medical Journal*. [online] European Medical Journal. Available at: <https://www.emjreviews.com/diabetes/symposium/session-two-changing-the-type-2-diabetes-mellitus-management-paradigm-with-fixed-ratio-combinations/> [Accessed 8 Jul. 2019].

⁵³ Kalra S, Gupta Y. Injectable Coformulations in Diabetology. *Diabetes Ther*. 2015 Jun;6(2):101-111.

⁵⁴ Vijayakumar TM, Jayram J, Cheekireddy VM, Himaja D, Teja YD, Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017;84:4-9.

⁵⁵ Arada V, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1972-1980.

⁵⁶ Rosenstock J, Aronson R, Grnberger G, Hanefeld M, PiBenefit of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016:1-10.

⁵⁷ Tjokoprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2015.

⁵⁸ Sorli C, Heile MK. Identifying and Meeting the Challenges of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2014;7:267-282.

⁵⁹ WHO. (2006) *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*. WHO EMRO (online). Available at : <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf>. Published 2006. Accessed February 24 2019.

⁶⁰ WHO. (2018) *Guidelines on Second-and Third-line Medicines and Type of Insulin for the Control of Blood Glucose Levels in Non-pregnant Adults with diabetes mellitus*. WHO (online). Available at : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23421en/s23421en.pdf>. Published 2018. Accessed February 24 2019.

⁶¹ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Supplement 1):S13-S27.

⁶² Pearson, T. (2019). *Initiating Insulin in the Type 2 Diabetes Patient*. [online] Medscape.org. Available at: <https://www.medscape.org/viewarticle/567952> [Accessed 10 Jul. 2019].

⁶³ Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González- González JG, Tamez-Peña AL. Steroid Hyperglycemia: Prevalence, Early Detection and Therapeutic Recommendations: A Narrative Review. *World J Diabetes*. 2015 Jul;6(8):1073-1081.

-
- ⁶⁴ Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2017 Mar;126(3):547-560.
- ⁶⁵ Niazi AK, Karla S. Diabetes and Tuberculosis: A Review of the Role of Optimal Glycemic Control. *J Diabetes Metab Disord*. 2011;11:28.
- ⁶⁶ Khan R, Foster GR, Chowdhury TA. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease. *Postgrad Med*. 2012 Jul;124(4):130-7.
- ⁶⁷ Cavanaugh KL. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. *Clinical Diabetes*. 2007 Jul;25(3):90-97.
- ⁶⁸ Konsensus Nasional Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1. (2015). Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- ⁶⁹ Lee YA. Diabetes Care for Emerging Adults: Transition from Pediatric to Adult Diabetes Care Systems. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2013;18:106-110.
- ⁷⁰ National Institute for Health and Care Excellence. (2015) *Type 2 diabetes in adults: management*. NICE (online). Available at : [nice.org.uk/guidance/ng28](https://www.nice.org.uk/guidance/ng28). Published 2015. Accessed March 3rd 2019.
- ⁷¹ Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. (2014) *Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy*. JBDS-IC (online). Available at : www.diabetes.org.uk. Published October 2014. Accessed March 9th 2019.
- ⁷² Haiweb.org. (2016). *Fact Sheet Insulin Market Profile*. [online] Available at: https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/HAI_ACCISS_factsheet_insulinmarket.pdf [Accessed 15 Sep. 2019].
- ⁷³ Korytkowski MT. In-patient management of diabetes: Controversies and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Dec;17(Suppl 3): S630-S635.
- ⁷⁴ Tamez-Perez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodriguez-Gutierrez R, Gonzalez-Gonzalez JG, Tamez-Pena AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1073-1081.
- ⁷⁵ Khawaja A, Alkhaddo JB, Rana Z. Glycemic control in hospitalized patients with diabetes receiving cortocosteroids using a neutral protamine hagedorn insulin protocol: a randomized clinical trial. *Diabetes Ther*. 2018;9:1647-1655.
- ⁷⁶ Lambert K, Holt RIG. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15:888-900.
- ⁷⁷ Hiranput S, Ahmed SH, Macaulay D, Azmi S. Successful outcomes with inslin degludec in pregnancy: a case series. *Diabetes Ther*. 2019;10:283-289.

