

BAB 2

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

1.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah dimana dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (*hiperglikemia*) (Kemenkes RI, 2014). Diabetes melitus merupakan penyebab *hiperglikemi* yang disebabkan oleh diabetes melitus. Pada diabetes melitus gula menumpuk dalam darah sehingga gagal masuk ke dalam sel. Kegagalan tersebut terjadi akibat hormon insulin jumlahnya kurang cacat fungsi. Hormon insulin merupakan hormon yang membantu masuknya gula darah (WHO, 2016). Penyakit kronis seperti diabetes melitus dapat menimbulkan masalah psikologis pada pasien, informasi yang tidak tepat dapat menimbulkan mispersepsi yang berpengaruh terhadap kondisi psikologis diantaranya tingkat kecemasan bahkan stres. Diabetes merupakan penyakit genetik yang dapat diwariskan pada keturunan berikutnya. Selain itu dampak buruk dan komplikasi yang parah seperti amputasi menambah kekhawatiran pasien dan keluarga (Zainuddin dkk, 2015).

Menurut *International Diabetes Federation-7* tahun 2015 dalam metabolisme tubuh hormone insulin bertanggung jawab dalam mengatur kadar glukosa darah. Hormon ini diproduksi dalam pankreas kemudian dikeluarkan untuk digunakan sebagai sumber energi. Apabila didalam tubuh kekurangan hormone insulin maka dapat menyebabkan *hiperglikemia* (IDF, 2015). Perencanaan makanan menjadi hal yang sangat penting dalam pengendalian Diabetes Melitus. Dalam penatalaksanaan penyakit Diabetes Melitus perencanaan makanan yang tepat merupakan langkah pertama sebelum pemberian obat-obatan dan perlu dilakukan bagi pasien diabetes

melitus yang menggunakan terapi pengobatan oral, suntikan insulin, maupun tanpa obat dan insulin. Perencanaan makanan yang dikelola secara baik diharapkan akan dapat mencapai dan mempertahankan kadar gula darah dan kadar lemak mendekati normal, mencapai dan mempertahankan berat badan ideal, dan dapat mencegah komplikasi akut dan kronik sehingga kualitas hidup dapat ditingkatkan (Waspadji, 2007). Diabetes Melitus merupakan penyakit dengan peningkatan kadar gula darah akibat gangguan insulin. Bila kadar glukosa darah tidak bisa mencapai target kendali ($A1C < 7\%$) dalam jangka waktu 3 bulan dengan 1 obat oral lini pertama, maka sudah ada indikasi untuk memulai terapi kombinasi obat anti diabetik oral dan insulin. Pada keadaan tertentu dimana pada awal datang kendali glikemik amat buruk ($HbA1C \geq 10,0\%$ atau glukosa darah sewaktu $\geq 300\text{mg/dL}$) dengan gejala metabolisme, maka terapi insulin dapat mulai diberikan bersamaan dengan intervensi pada pola hidup dan metformin. Selain itu insulin juga dapat diberikan pada pasien diabetes melitus yang memiliki gejala nyata (*poliuria, polidipsia, polifagia*, dan penurunan berat badan) (Perkeni, 2015).

1.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

Prevalensi diabetes tertinggi di Indonesia diduduki oleh provinsi DKI Jakarta. Sedangkan di Jawa Timur menduduki urutan ke lima penyakit diabetes melitus di Indonesia, prevalensi tertinggi diabetes melitus di Jawa Timur di pegang oleh Kota Madiun, Kota Gresik sendiri menduduki urutan ke lima (Kemenkes RI, 2018). Jumlah penderita DM menurut Riskesdas mengalami peningkatan dari tahun 2013 sampai tahun 2018 dari 6,9% menjadi 8,5% (Kemenkes RI, 2014).

1.1.3 Manifestasi Klinis

Diabetes seringkali muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai syarat kemungkinan diabetes. Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita diabetes antara lain *poliuria* (sering buang air kecil), *polidipsia* (sering haus),

dan *polifagia* (banyak makan/ mudah lapar). Selain itu sering pula muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (*pruritus*), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. **Pada DM Tipe I** gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah *poliuria*, *polidipsia*, *polifagia*, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (*fatigue*), iritabilitas, dan *pruritus* (gatal-gatal pada kulit). **Pada DM Tipe 2** gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Kemenkes, 2019).

1.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus meliputi empat kelas klinis (ADA, 2013) yaitu :

1. Diabetes Melitus tipe 1

Hasil dari kehancuran sel beta pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut dimana tubuh tidak mampu menghasilkan insulin. Penyebab dari diabetes melitus ini belum diketahui secara pasti. Tanda dan gejala dari diabetes melitus tipe 1 ini adalah *poliuria* (kencing secara terus menerus dalam jumlah banyak), *Polidipsia* (rasa cepat lapar) dan penurunan berat badan secara drastis juga mengalami penurunan penglihatan dan mudah merasa lelah.

2. Diabetes Melitus tipe 2

Hasil dari sekresi gangguan insulin yang progresif yang menjadi latar belakang terjadinya resistensi insulin atau ketidakefektifan penggunaan insulin di dalam tubuh. Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang banyak dialami oleh seseorang di dunia yang paling sering disebabkan karena berat badan berlebih dan aktifitas fisik yang kurang. Tanda dan gejala dari diabetes melitus tipe 2 ini hampir sama dengan

diabetes melitus tipe 1, tetapi diabetes tipe 2 ini dapat di diagnosis setelah beberapa tahun keluhan dirasakan oleh pasien dan pada diabetes ini komplikasi dapat terjadi. Diagnosis klinis diabetes melitus umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas berupa *poliuria*, *olidipsia*, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang mungkin dikeluhkan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria serta *pruritus vulva* pada pasien wanita (Purnamasari, 2009).

3. Diabetes tipe spesifik Lain

Diabetes tipe ini biasanya terjadi karena adanya gangguan genetik pada fungsi sel beta, gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas dan dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti pada pengobatan HIV/AIDS atau setelah tranplantai organ).

4. *Gestational Diabetes*

Diabetes ini terjadi karena peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia selama kehamilan dengan nilai kadar glukosa darah normal tetapi di bawah dari nilai diagnostik diabetes melitus pada umumnya. Perempuan dengan diabetes melitus saat masa kehamilan sangat berisiko mengalami komplikasi selama kehamilan. Ibu dengan *gestational diabetes* memiliki risiko tinggi mengalami diabetes melitus tipe 2 dikemudian hari. *Gestational Diabetes* lebih baik didiagnosa dengan pemeriksaan saat prenatal karena lebih akurat dibandingkan dengan keluhan langsung yang dirasakan, (Arisman, 2011)

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes Melitus Sesuai dengan Penyebab atau Etiologi

Tipe Diabetes Melitus	Keterangan
Tipe 1	Kerusakan sel beta pankreas, umumnya mengarah ke defisiensi insulin absolut, biasanya disebabkan oleh autoimun dan idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, bisa disebabkan oleh resistensi insulin yang disertai insulin relatif sampai dengan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe Lain	Bisa disebabkan oleh efek genetik fungsi beta, defek genetik kerja insulin, penyakit endokrin pankreas, karena obat-obatan, infeksi, atau penyakit genetik lainnya
Diabetes melitus gestasional	Intoleransi glukosa yang timbul atau terdeteksi pada kehamilan pertama dan gangguan toleransi glukosa setelah terminasi kehamilan

Sumber: (Parkeni, 2011)

1.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus yang merupakan penyakit dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja secara optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal yaitu pertama karena kerusakan sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti zat kimia, virus dan bakteri. Penyebab keduanya adalah penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer, (Fatimah, 2015).

Gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin di sebut dengan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta

menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi, (Prabawati, 2012).

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (*glukosuria*) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (*poliuria*). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (*polidipsia*). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (*polifagia*) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut, (Hanum, 2013).

1.1.6 Faktor Risiko Diabetes Melitus

1. Genetika

Diabetes melitus dapat diturunkan dari keluarga atau orang tua yang mempunyai riwayat diabetes melitus, Faktor genetik memegang peranan penting dalam terjadinya diabetes melitus, (Bustan, 2007).

2. Umur

Diabetes melitus diderita pada usia lebih dari 45 tahun, dan semakin tinggi usia maka kemungkinan akan menderita diabetes melitus akan semakin besar, (Perkeni, 2003).

3. Obesitas

Peningkatan berat badan dapat menyebabkan risiko terjadinya diabetes melitus. Timbunan lemak yang ada di dalam tubuh menghalangi kerja insulin, sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk di pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan kadar gula darah dalam pembuluh darah, (ADA, 2018).

4. Kurangnya Aktifitas

Berkurangnya aktifitas tubuh dapat meningkatkan berat badan, sehingga dapat menyebabkan obesitas, (Bustan, 2007).

5. Dislipidemia

Kadar kolesterol yang tinggi dapat menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas sehingga terjadi lipotoksitas yang dapat menyebabkan resistensi insulin, (Trisnawati dkk, 2013).

6. Hipertensi

Pengaruh hipertensi terhadap diabetes melitus disebabkan karena penebalan pembuluh darah arteri, sehingga proses pengangkutan glukosa dalam darah terganggu, (ADA, 2018).

7. Riwayat diabetes gestasional sewaktu hamil

Kadar gula yang tidak terkontrol pada kehamilan dapat menimbulkan banyak risiko dikemudian hari, diantaranya bayi lahir dengan ukuran besar, bayi lahir prematur, keguguran janin, bayi lahir meninggal, tekanan darah tinggi dan kematian ibu, (ADA, 2018).

1.1.7 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi dari diabetes melitus diklasifikasikan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi akut terjadi karena intoleransi glukosa yang berlangsung dalam jangka waktu pendek yang mencakup (Smeltzer et al, 2013) :

1. Hipoglikemia

Yaitu keadaan dimana glukosa dalam darah mengalami penurunan dibawah 50 sampai 60 mg/dL disertai dengan gejala pusing, gemetar, lemas, pandangan kabur, keringat dingin, serta penurunan kesadaran.

2. Ketoacidosis Diabetes (KAD)

Suatu keadaan yang ditandai dengan asidosis metabolik akibat pembentukan keton yang berlebihan.

3. Sindrome non ketotik hiperosmolar hiperglikemik (SNHH)

Keadaan koma dimana terjadi gangguan metabolisme yang menyebabkan kadar glukosa dalam darah tinggi, menyebabkan dehidrasi hipertonik tanpa disertai ketosis serum.

Komplikasi kronik biasanya terjadi pada pasien yang menderita diabetes melitus lebih dari 10 – 15 tahun (Smeltzer et al, 2013).

Komplikasinya mencakup :

1. Penyakit makrovaskular (pembuluh darah besar) : Biasanya penyakit ini mempengaruhi sirkulasi koroner, pembuluh darah perifer, dan pembuluh darah otak.
2. Penyakit mikrovaskular (pembuluh darah kecil) : Biasanya penyakit ini mempengaruhi mata (*retinopati*) dan ginjal (*nefropati*), kontrol kadar gula darah untuk mendasar atau mencegah komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular.
3. Penyakit neuropatik : mempengaruhi saraf sensorik motorik dan otonom yang mengakibatkan beberapa masalah seperti impotensi dan ulkus kaki.

1.1.8 Insulin

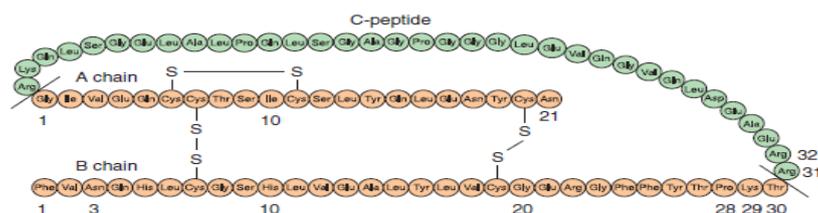
Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pasien. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit, kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin kemudian dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal, (Perkeni, 2015).

Terapi insulin adalah dianggap langkah terakhir untuk pasien DM2 dan tidak menggunakan hingga semua pengobatan lainnya gagal. Tujuan dari terapi insulin ini pada DM2 adalah untuk mengontrol glikemik dan mengontrol metabolik untuk mencegah komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Pasien harus menyadari jika dosis insulin terlalu tinggi atau salah didistribusikan, hipoglikemia dan ditandai dengan kenaikan berat badan mungkin akan terjadi. Perawatan dimulai dengan dosis 10 sampai 20 unit dari long-acting persiapan insulin. Tergantung berat badan pasien, peningkatan dosis oleh 2 unit setiap tiga hari mungkin diperlukan sampai

glukosa pada pagi hari berada dalam kisaran sasaran normal. Jika puncak glikemik setelah makan adalah masalah utama, maka terapi insulin akan lebih wajar dimulai dengan pemberian insulin hanya pada waktu makan, (Zhao et al, 2015).

Insulin merupakan hormone polipeptida yang terdiri dari 51 asam amino yang tersusun dalam 2 rantai; rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B mempunyai 30 asam amino. Antara rantai A dan B terdapat 2 gugus disulfide yaitu A-7 dengan B-7 dan A-20 dengan B-19. Selain itu masih terdapat gugus disulfide antara asam amino ke-6 dan ke-11 pada rantai A. Insulin disintesis oleh sel β pulau Langerhans dari proinsulin. Proinsulin merupakan polipeptida rantai tunggal dengan 86 asam amino. Karena porcine insulin paling mirip insulin manusia maka dengan bahan insulin dibuat insulin semisintetetik. Di samping itu juga dapat disintesis insulin dengan teknik rekombinasi DNA yang merupakan analog insulin manusia (Katzung, 2010).

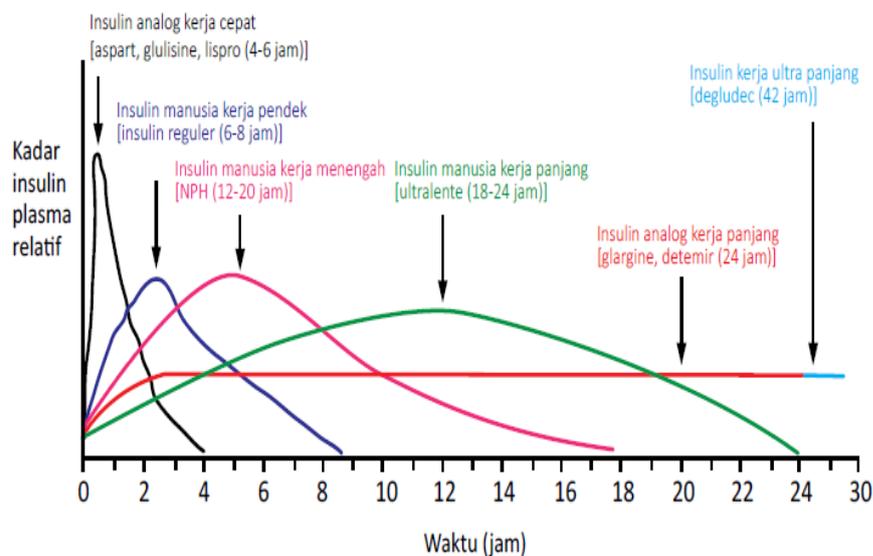
Sintesis dan sekresi insulin distimulasi oleh glukosa yang menstimulasi ambilan kalsium (Ca^{2+}) ekstraselular pada sel B. kation ini memicu mekanisme kontraktile, dimana mikrotubulus berperan dalam pergerakan granula yang mengandung insulin menuju membrane sel, di mana granula berfusi dan isi granula dilepas ke ruang ekstraselular melalui eksositosis. Sekresi insulin sebagai respons terhadap peningkatan mendadak glukosa dalam sirkulasi terjadi secara bifasik. Pelepasan insulin juga dipengaruhi oleh system saraf dan neurotransmitter. Obat yang memblokir reseptor alfa-adrenergik meningkatkan tonus insulin basal, sementara obat yang memblokir reseptor beta mengurangi tonus insulin basal (Greenstain, 2006).



Gambar 2. 1 Struktur Insulin (Katzung,2012)

1.1.9 Mekanisme Kerja Insulin

Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transpor glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya. Insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan mineral. Insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel (Pharmaceutical Care, 2005).



Gambar 2. 2 Pola Farmakokinetik Sediaan Insulin (Perkeni, 2011)

1.1.10 Jenis insulin

1. Insulin kerja cepat

Terdapat tiga jenis injeksi *rapid acting* analog insulin terdiri dari: lispro insulin, insulin aspart, dan glulisine insulin, dan salah satu bentuk inhalasi insulin kerja cepat, rekombinan insulin inhalasi yang tersedia secara komersial. Insulin *rapid acting* memungkinkan penggantian insulin prandial secara fisiologis karena onset cepat dan tindakan puncak awal lebih mendekati sekresi yang normal seperti endogen prandial insulin dibandingkan dengan insulin reguler, dan memiliki manfaat tambahan yang memungkinkan insulin untuk segera diambil sebelum makan tanpa mengganggu kontrol glukosa. Durasi efek kurang lebih 3-5 jam (dengan pengecualian insulin inhalasi, yang bisa berlangsung 6-7 jam), yang menurunkan risiko hipoglikemia akhir setelah makan. Insulin *rapid acting* injeksi memiliki variabilitas terendah pada absorpsi (sekitar 5%) dari semua insulin komersial yang tersedia (dibandingkan dengan 25% untuk insulin reguler dan 25-50% untuk formulasi *intermediate* dan *long acting*). Insulin ini sangat disukai pada penggunaan perangkat infus insulin subkutan kontinu. Insulin lispro mempunyai variabilitas absorpsi yang paling rendah (5%) dari semua sediaan insulin komersial $\frac{3}{4}$ dibandingkan dengan 25% untuk insulin reguler dan 25%-50% atau lebih terhadap insulin dengan masa kerja menengah dan insulin dengan masa kerja panjang. Apabila digunakan digunakan dengan infus insulin subkutan yang berangsur terus-menerus (CSII) atau dalam regimen insulin yang intensif, insulin lispro dihubungkan dengan peningkatan control glikemik secara bermakna dibandingkan dengan insulin reguler, tanpa peningkatan terjadinya hipoglikemia (Katzung, 2010).

2. Insulin kerja pendek

Insulin *short acting* di injeksikan 3-4 kali sebelum makan, dan insulin *long acting* diberikan 2 kali pada sebelum tidur dan pada pagi hari (2/3 dosis untuk pagi hari). sejumlah kecil insulin *short acting* sering ditambahkan pada dosis pagi dan malam hari bersama dengan insulin *long*

acting. Jika terdapat kebiasaan makan malam, kadar gula darah akan meningkat pada tengah malam. Karena itu, dapat digunakan campuran dua insulin, kemudian penggunaan campuran yang sudah siap tersebut akan menjadi lebih mudah di aplikasikan. Interval waktu setiap injeksi insulin *short acting* tidak boleh melebihi 5-6 jam. Meskipun terlambat makan, masih ditandai dengan adanya sejumlah kecil insulin (Kangas, 2005). Insulin *short-acting* diberikan sebelum makan untuk menutupi beban karbohidrat. Pemberian insulin analog *short-acting* diberikan sampai 15 menit sebelum makan untuk mempertahankan kadar glukosa postprandial dua jam. Mengambil insulin setelah makan meningkatkan risiko hyperglycemia postprandial dini diikuti dengan hipoglikemia tertunda (Allison P, 2011).

3. Insulin Kerja Menengah

Insulin *intermediate acting* di formulasi agar dapat dilarutkan secara bertahap-tahap ketika diberikan secara subkutan, sehingga durasi kerja insulin ini lebih panjang. Terdapat dua sediaan insulin yang sangat sering digunakan yaitu insulin *neutral protamine Hagedorn* (NPH) (insulin isophane) dan insulin lente (insulin zink suspensi). Insulin NPH merupakan insulin suspensi yang kompleks dengan zink dan protamin di larutan fosfat. Insulin lente merupakan campuran dengan cara kristalisasi (ultralente) dan amorf (semilente) dalam larutan asetat, yang mana dapat menurunkan kelarutan dari insulin. Farmakokinetik dari insulin yang terbuat dari manusia *intermediate acting* sedikit berbeda dengan bentuk sediaan dari babi. Insulin ini memiliki mula kerja yang cepat dan durasi lebih pendek dibandingkan insulin dari babi. Perbedaan ini kemungkinan berhubungan dengan insulin yang terbuat dari manusia yang secara alami lebih hidrofobik, dan insulin dari babi yang kemungkinan memiliki perbedaan interaksi dengan protamin dan zink kristal. Perbedaan ini bisa menimbulkan masalah pada waktu pemberian secara optimal pada terapi malam hari; sediaan insulin yang terbuat dari manusia yang diberikan sebelum makan malam kemungkinan tidak memiliki durasi kerja yang cukup untuk mengatasi hiperglikemia di pagi hari. Keadaan ini harus dicatat bahwa tidak

terdapat bukti yang menunjukkan bahwa insulin lente atau NPH memiliki efek farmakodinamik yang berbeda ketika digunakan dengan kombinasi dengan insulin reguler (mudah larut) dengan regimen dosis dua kali sehari. Insulin *intermediate acting* biasanya diberikan sekali pada pagi hari atau dua kali sehari. Pada pasien DM tipe 2, insulin *intermediate acting* diberikan pada saat sebelum tidur yang mana bisa menormalkan kadar glukosa darah puasa. Ketika insulin lente di campur dengan insulin reguler, beberapa dari insulin reguler membentuk suatu kompleks dengan protamin atau Zn^{2+} setelah beberapa jam, dan campuran insulin ini bisa memperlambat absorpsi dari insulin kerja cepat. Insulin NPH tidak memperlambat kerja dari insulin reguler ketika insulin ini dicampur secara langsung oleh pasien atau ketika campuran insulin ini sudah dijual secara bebas dipasaran (Brunton, 2006). NPH dapat diberikan satu sampai tiga kali sehari. NPH dapat digunakan saat kehamilan dan pada pasien yang tidak mampu membayar insulin lainnya (Allison P, 2011).

4. Insulin kerja panjang

Insulin *long acting* terdiri dari insulin glargin dan insulin detemir. Insulin glargine adalah larut, "peakless" (yaitu, memiliki konsentrasi plasma dataran luas), *ultra-long-acting* analog insulin. Produk ini dirancang agar penggunaannya bisa diulang, sesuai, pengganti insulin latar belakang. Dimasukkannya dua molekul arginin pada rantai B terminal karboksil dan substitusi glisin dari asparagin pada posisi A21 menghasilkan analog yang larut dalam larutan asam tetapi dengan cepat mengikuti pH tubuh yang lebih netral setelah injeksi subkutan. Molekul insulin secara individu perlahan terlarut sempurna dari penyimpanan kristal dan menyediakan kadar insulin secara terus menerus dalam dosis tertentu (Katzung, 2010). Insulin ini dapat diberikan sekali atau dua kali sehari, tergantung dosisnya. Dosis yang lebih rendah mungkin tidak berlangsung 24 jam, sedangkan dosis yang lebih tinggi dapat menghambat penyerapan insulin (Allison P, 2011)

Insulin glargine memiliki onset lambat (1-1,5 jam) dan mencapai efek maksimum setelah 4-6 jam. Aktivitas maksimum ini dipertahankan

selama 11-24 jam atau lebih. Glargine biasanya diberikan sekali sehari, meskipun beberapa orang yang sangat sensitif terhadap insulin diberikan dosis split (dua kali sehari). Untuk menjaga kelarutan, formulasi yang sangat asam (pH 4.0) dan insulin glargine tidak boleh dicampur dengan insulin lainnya. Jarum suntik yang berbeda harus digunakan untuk meminimalkan resiko kontaminasi dan berkurangnya efikasi. Pola penyerapan insulin glargine tampaknya tidak tergantung dengan anatomi injeksi, dan obat ini berhubungan dengan kurangnya imunogenisitas dari insulin manusia pada hewan percobaan. Interaksi antara glargine dengan reseptor insulin mirip dengan insulin asli dan tidak menunjukkan peningkatan aktivitas mitogenik in vitro (Katzung, 2010).

5. Premixed insulin

Untuk memenuhi kebutuhan pasien tertentu, juga tersedia insulin campuran (*premixed*), yang merupakan campuran dalam perbandingan tetap antara antara *short acting* dan *intermediate acting* (insulin manusia) atau *rapid acting* dan *intermediate acting* (insulin analog) (PERKENI, 2011).

Jenis Insulin campuran (A McGibbon et al, 2013)

Premixed Insulins

Premixed regular insulin-NPH (cloudy)	insulin to % of intermediate-acting insulin)
---------------------------------------	--

Humulin® 30/70

Nuvolin® ge 30/70, 40/60, 50/50

Premixed insulin analogues (cloudy)

Biphasic Insulin aspart

(novomix® 30)

Insulin lispro/lispro protamine

(Humalog® Mix 25 and Mix 50)

A single vial or cartridge

contains a fixed ratio of insulin

(% of rapid-acting or short-acting

Tabel 2. 2 Jenis Insulin Beserta Nama Dagang yang Terdapat di Indonesia

Insulin manusia atau insulin analog	Nama Dagang yang ada di Indonesia
Kerja cepat (insulin analog)	1) Insulin Lipro (Humalog) 2) Insulin aspart (Novorapid) 3) Insulin Glulisin (Apidra)
Kerja pendek (Insulin manusia, insulin regular)	1) Humulin R 2) Actrapid
Kerja menengah (Insulin manusia, NPH)	1) Humulin N 2) Insulatard
Kerja panjang (<i>long-insulin analog</i>)	1) Insulin glargine (lantus) 2) Insulin detemir (Levemir)
Campuran (premixed, insulin manusia)	1) 70/30 Humulin (70% NPH, 30% regular) 2) 70/30 Mixtard (70% NPH, 30% regular)
Campuran (premixed, insulin analog)	1) 75/25 Humalog (75% NPL, 25% lispro) 2) 70/30 Noovomix (70% protamine aspart, 30% aspart)

Sumber: (Soewando, 2011)

Tabel 2. 3 Karakteristik Sediaan Insulin (ADA, 2016)

Tipe Insulin	Awal Kerja	Puncak	Durasi	Durasi Maksimum
1. Insulin kerja cepat				
1) Insulin Aspart (Novorapid)	15-30 menit	1-2 jam	3-5 jam	5-6 jam
2) Insulin Lispro(Humalog)	15-30 menit	1-2 jam	3-4 jam	4-6 jam
3) Insulin Glulisin (Apidra)	15-30 menit	1-2 jam	3-4 jam	5-6 jam
2. Insulin kerja pendek				
1) Regular (Human)	30-60 menit	2-3 jam	3-6 jam	6-8 jam
2) Humulin R/Actrapid	30-60 menit	2-3 jam	3-6 jam	6-8 jam
3. Insulin kerja menengah				
1) NPH (Human)	2-4 jam	4-6 jam	8-12 jam	14-18 jam
2) Humulin N/ Insulatard	2-4 jam	4-6 jam	8-12 jam	14-18 jam
4. Insulin kerja panjang				
1) Insulin Glargine (Lantus)	4-5 jam	-	22-24 jam	24 jam
2) Insulin Detemir (Levemir)	2 jam	6-9 jam	14-24 jam	24 jam

Sumber: (ADA, 2016)

1.1.11 Dosis dan Aturan Pakai Insulin

Dosis insulin sangat individual tergantung dari respon glukosa darah terhadap asupan makan dan latihan fisik. Untuk dapat mempertahankan glukosa darah sebenarnya penderita DM tipe 1 dan beberapa penderita DM tipe 2 dapat memerlukan beberapa kali injeksi dalam sehari, dalam bentuk insulin kerja cepat atau pendek dan insulin panjang. Dosis awal insulin pada DM tipe 1 untuk anak-anak dan dewasa berkisar 0,2-1 unit/kg/hari. Anak-anak yang baru terdiagnosis DM tipe 1 memerlukan dosis awal biasanya 0,5-1 unit/kg/hari. Kebutuhan dosis dapat menjadi lebih rendah pada periode remisi parsial. DM tipe 2 (khususnya yang obesitas sebesar 0,7-2,5 unit/kg/hari). Secara berkebalikan, pasien dengan kondisi yang baik memerlukan dosis insulin yang lebih rendah (0,5 unit/kg/hari). Secara umum, terapi insulin pada penderita dewasa dengan berat badan normal bisa dengan dosis awal 15-20 unit insulin kerja menengah atau kerja panjang yang diberikan secara subkutan sebelum sarapan, makan malam atau sebelum tidur. Sedangkan dosis awal untuk penderita yang obesitas 25-30 unit/hari (McEvoy, 2008).

1.1.12 Efek Samping Insulin

Hipoglikemia adalah komplikasi parah yang paling penting dalam pengobatan insulin. Diatasi dengan suntikan intravena glukosa untuk pasien di bawah sadar, tetapi gula diberikan sebagai minuman manis pada mereka dengan gejala ringan. Insulin di induksi pasca hipoglikemi hiperglikemia (*somogyi effect*) terjadi ketika hipoglikemia (misalnya di jam awal pagi) di induksi melampaui hormon (adrenalin, hormone pertumbuhan, glukokortikosteroid, glucagon) yang mengangkat glukosa darah. adapun reaksi alergi local atau sistemik terhadap insulin, ditandai dengan gatal, kemerahan dan bengkak di tempat suntikan (Ritter, 2008)

1.1.13 Interaksi Insulin

Obat-obat yang dapat meningkatkan efek hipoglikemi dari insulin yaitu ACE inhibitor tertentu, MAO inhibitor, alcohol, mebendazole, steroid

anabolic, octreotide, beta bloker, kalsium, fenilbutazon, piridoksin, klofibrat, salisilat, gunetidin dan anabolic sulfa (McEvoy, 2008).

1.1.14 Teknik Penyimpanan Insulin

1. Insulin yang telah digunakan (pen, *cartridge*, atau botol) disimpan pada suhu kamar paling lama 1 bulan setelah pertama kali dipakai, dan belum kadaluwarsa. Insulin yang belum dibuka disimpan di dalam kulkas tetapi tidak disimpan di *freezer*.
2. *Cloudy insulin* (NPH dan pre-mixed insulin) secara lembut diputar 20 putaran dan atau dimiringkan sampai kristal kembali larut ke dalam suspensi.

