

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

(Airlangga Journal of Pharmacy)

ISSN 0852-1050

VOL.9 No.2, OKTOBER 2011



PENERBIT
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

Penanggung jawab : Dr. H. Umi Athiyah, MS. Apt.
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Redaksi

Ketua : Prof. Dr. rer.nat. H. Moh. Yuwono, Apt., MS.
Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS.

Anggota : Prof. Dr. Amirudin Prawita, Apt.
Prof. Dr. Purwanto, Apt.
Prof. Dr. Hj. Widji Soerarti, Apt., DEA
Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.
Prof. Dr. Wahono Sumaryono, Apt., APU
Prof. Dr. Sukardiman, Apt., MS.
Dr. rer.nat Mulja Hadi Santosa, Apt.
Dr. Hj. Isnaeni, Apt., MS
Dr. Suharjono, Apt., MS
Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., MSi
Dr. Bambang Prajogo, Apt., MS
Dra. Esti Hendradi, MS., Ph.D.
Dra. Lisa Pristianty, MSi., MM
Dr. Budi Suprapti, Apt., MS

Redaksi Pelaksana :

Ketua : Drs. Abdul Rahman, Apt., MSi
Sekretaris : Drs. Achmad Toto Poernomo, Apt., MSi
Anggota : Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si, Apt., M.Clin.Pharm.
Azza Faturrohmah, S.Si, Apt., MSi
Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., Apt, MSi
Rr. Retno Widyowati, S.Si., Apt., MSc.

Alamat Redaksi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Telp. (031) 5033710 Fax. (031) 5020514
Surabaya 60286
e-mail : achmad.toto.p@gmail.com, farmasi@unair.ac.id

Editorial

(Volume 9, No.2 Oktober 2011)

Setelah sedikit mengalami hambatan maka Majalah Farmasi Airlangga dapat terbit lagi untuk memaparkan hasil-hasil penelitian para pakar ilmu kefarmasian. Redaksi meminta maaf kepada para kontributor dan pembaca karena keterlambatan penerbitan. Hambatan penerbitan semacam ini akan dapat diatasi jika partisipasi kita semua dalam menulis dan membina majalah kita ini ditingkatkan. Oleh karena itu Redaksi mengharapkan sumbangan artikel dari berbagai bidang kajian dalam lingkup ilmu kefarmasian, agar majalah ini bisa kita manfaatkan bersama. Pada edisi kali ini Majalah Farmasi Airlangga menyuguhkan sejumlah artikel yang sangat berguna untuk menambah pengetahuan dan pustaka bagi kita semua dalam mengembangkan keilmuan yang ditekuni.

Pada Volume 9 dan no 2 ini redaksi dapat mengetengahkan artikel-artikel hasil penelitian di rumah sakit, di apotek dan di laboratorium. Dari hasil penelitian di rumah sakit, ada artikel-artikel Penggunaan Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Dengan Komplikasi Akut Ketoasidosis dan Pola Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Pre-eklampsia Berat (PEB) yang merupakan laporan hasil kajian di RS Dr Soetomo. Selain itu, dari bidang farmasi komunitas terdapat artikel Profil Peresepan Sediaan Serbuk Terbagi di Apotek Wilayah Surabaya dan dari laboratorium dapat dikemukakan hasil kajian in-silico tentang Studi Pemodelan Molekul Interaksi Beberapa Turunan Penisilin dengan Reseptor DD-Transpeptidase dari *Streptomyces R61*(IPWC).

Selain itu masih ada beberapa artikel lain yang kami suguhkan dan mempersilahkan pembaca untuk memberikan apresiasi terhadap hasil-hasil yang sudah dicapai oleh para peneliti.

Akhirnya redaksi mengucapkan banyak terima kasih kepada para penyumbang artikel dan masih sangat mengharap kiriman artikel dari berbagai kajian ilmu dalam ilmu Farmasi.

Surabaya, Oktober 2011

Redaksi

MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

Volume 9 Nomor 2 2011

DAFTAR ISI

	Hal
Editorial.....	i
Daftar Isi Majalah Farmasi Airlangga Vol.9 No.2 Oktober 2011	ii
Profil Peresepan Sediaan Serbuk Terbagi di Apotek Wilayah Surabaya I Nyoman Wijaya, Soemiati, Ekarina Ratna, Yunita Nita, Elida Zaerina, Hanni P.P., Arie Sulistyarini, Anila Impian, Mufarrihah, Ana Yuda, Gesnita. Rizky Perdana, Wira Kusumawati, Indah Dwi Merita Laili, Imma Lutvi R., Esty Indah Puspitasari	1
Analysis of Saccharin as an Artificial Sweetener in Soft Drinks by TLC-Densitometric Method Bachtiar Rifai P.I., Asri Darmawati, Juniar Moechtar	7
Pola Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Preeklampsia Berat (PEB) Yulistiani, Nadiva Fuad, Muhammad Yahya, Agus Sulistyono	12
Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol 80% Daun Dan Kulit Batang <i>Artocarpus Altilis</i> Parkinson Fosberg (Kluwih) Terhadap <i>Plasmodium Berghei In Vivo</i> Lintang Hudha Fabriana, Mulja Hadi Santosa, Achmad Fuad Hafid, Aty Widyawaruyanti	19
Penggunaan Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Dengan Komplikasi Akut Ketoasidosis Budi Suprapti, Nugroho, Endang Martiniani, Sony Wibisono	22
Pengaruh Formulasi Terhadap Efekifitas Antimikroba Ekstrak Etanol 70% Daun <i>Cassia Alata</i> Linn Pada <i>Candida Albicans</i> Tristiana Erawati, Widyasworo Ratri, Hilmah, Noorma Rosita	29
Studi Pemodelan Molekul Interaksi Beberapa Turunan Penisilin dengan Reseptor DD-Transpeptidase dari <i>Streptomyces R61(1PWC)</i> Siswandono	33
Studi Optimasi Fraksi Amonium Sulfat Pada Isolasi Paba-Glukosil Transferase Dari Kultur Suspensi Sel <i>Solanum Laciniatum</i> Retno Widyowati, A. Toto Poernomo, Gunawan Indrayanto, Noviyati	42

Gambar Sampul : Budidaya Tanaman Obat *Artemisia annua* di B2P2TOOT Tawangmangu

Penggunaan Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Dengan Komplikasi Akut Ketoasidosis (Penelitian di Instalasi Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. Soetomo Surabaya)

Budi Suprapti^{1*}, Nugroho¹, Endang Martiniani², Sony Wibisono³

¹ *Department Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga,*

² *Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo Surabaya,*

³ *Sub Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Department Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo Surabaya*

budiprapti@yahoo.co.id

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the serious complications of diabetes mellitus with mortality up to 10%. DKA is marked by Kussmaul breathing with the smell of ketones, can be accompanied by a decrease in mental status, coma and death. Therefore, management of DKA therapy must be performed quickly and appropriately. This study aims to examine the use of insulin in DKA patients in both phase I and phase II as well as drug related problems related to the use of insulin. The study was conducted in hospitalized patients at Internal Department, dr. Soetomo Hospital Surabaya in the period March 15 to June 15, 2011.

During the period of study period there were 13 patients diabetes mellitus with DKA, with 15-79 years of age distribution and the greater prevalence in women (77%). The biggest precipitation factor of DKA is sepsis (92%). Based on the classification of DKA, there were 30.7% of patients with mild DKA, 38.6% patients with moderate and 30.7% patients with severe DKA. Type of insulin used in these patients were short-acting insulin (RHI), rapid-acting insulin (Aspart) and long acting insulin (Glargine). For phase I, all patients received rapid insulin regulation with RHI, with the formula $(n-1) \times 4$ units (n is first figures blood glucose). Insulin pump was used in unstable blood glucose condition, using Aspart or RHI insulin. For phase II or maintenance (blood glucose <250 mg/dL) used RHI or Aspart insulin SC with dose of $3 \times 4-14$ units or /and glargine with dose of $1 \times 10-12$ units. DRPs found in this group of patients were is hypoglycaemia (7.7%), hypokalemia (30.8%) as well as potential interactions with other drugs (23.1%). There were 46% patients die. In conclusion, DKA is a complication of DM with high mortality, which needed quick and appropriate insulin regimen for the handling of phase I and phase II DKA, dosage regimen depend on BG level. Insulin use is likely cause DRP, therefore require attention and rapid handling of the health care team.

Keywords: *Diabetes mellitus, Ketoacidosis, insulin, Rapid regulation insulin, maintenance phase, drug related problem.*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia sebagai akibat dari defek sekresi insulin, aksi insulin, ataupun keduanya (ADA, 2011). Diabetes dapat berlanjut ke komplikasi akut maupun kronik. Komplikasi akut DM meliputi terjadinya hiperglikemia, diabetik ketoasidosis, koma hiperosmolar dan hipoglikemia. Komplikasi kronik meliputi mikrovaskular (retinopati dan nefropati), komplikasi makro-vaskular (*coronary artery disease* (CAD), *cerebro vaskular disease* (CVD) dan *peripheral vascular disease* (PVD)), ulser kaki dan infeksi (Funk *et al.*, 2006 ; ADA, 2009).

Diabetik ketoasidosis (DKA) merupakan salah satu komplikasi serius dari dekompensasi diabetes dan berhubungan dengan banyaknya mortalitas yaitu 4% sampai 10% (Charfen *et al.*, 2005). Faktor presipitasi yang paling umum terjadinya DKA adalah infeksi, dengan pneumonia dan

infeksi saluran kemih sebesar 30% sampai 50% kasus. Faktor-faktor pendukung lainnya termasuk *cerebrovascular accident*, penyalahgunaan alkohol, pankreatitis, perdarahan gastrointestinal (GI), infark miokard, trauma, atau obat-obatan seperti kortikosteroid, diuretik thiazide, dan agen simpatomimetik. Stres psikologis juga menyebabkan peningkatan hormon *insulin counterregulatory*, dan mempercepat DKA (Charfen *et al.*, 2005).

Pada penderita DM dengan komplikasi akut DKA diperlukan manajemen terapi yang tepat untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Terapi untuk DKA terdiri dari koreksi dehidrasi yang memadai, hiperglikemia, ketoasidosis, dan defisit elektrolit (Kitabchi *et al.*, 2009). Dalam Pedoman Diagnosis dan Terapi Rumah Sakit Dokter Soetomo Surabaya, terapi untuk DKA dibedakan menjadi dua yaitu untuk fase I (fase gawat) dan fase II (fase rehabilitasi, pemeliharaan). Terapi fase I meliputi rehidrasi,

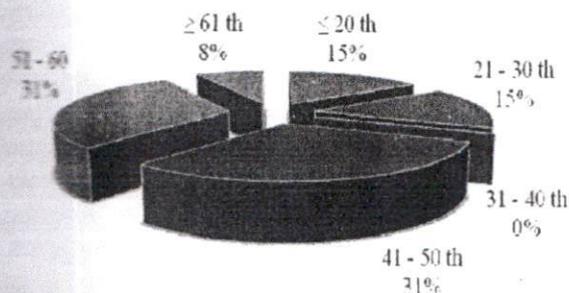
insulin dosis rendah intravena (IDRIV), infus K⁺, infus bikarbonat, dan antibiotika kombinasi bila terdapat infeksi, sedangkan terapi fase II meliputi pemeliharaan rehidrasi, asupan kalium, insulin regular subkutan dan makanan lunak atau karbohidrat kompleks per oral. Saat terjadi perbaikan DKA dari fase I ke fase II, penggunaan insulin dosis rendah intravena dialihkan menjadi subkutan (Tjokropawiro, 2008).

Dilaporkan bahwa penggunaan terapi insulin pada DKA dapat menyebabkan hipoglikemia, hipokalemia, dan hiperglikemia. Terapi insulin pada pasien hipotensi maupun hipokalemia harus diperhatikan karena dapat menyebabkan *vascular collapse* dan memperburuk keadaan hipokalemia (Charfen *et al.*, 2005). Selain itu insulin memiliki efek samping lokal seperti bengkak, gatal, dan kemerahan maupun sistemik seperti penurunan tekanan darah sampai anafilaksis yang dapat mengancam hidup (Burnham, 2001).

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji penggunaan insulin pada pasien DKA baik pada fase I maupun fase II serta *drug related problem* terkait penggunaan insulin.

BAHAN DAN METODE

Sampel penelitian adalah semua pasien rawat inap dengan kriteria inklusi diagnosa akhir diabetes mellitus dengan komplikasi akut DKA dengan data laboratorium dan klinik yang lengkap. Penelitian dilakukan di IRNA Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pada tanggal 15 Maret 2011 sampai 15 Juni 2011, pengambilan data dilakukan secara prospektif. Data dianalisis untuk faktor presipitasi DKA, klasifikasi DKA, jenis insulin dan cara pemberiannya untuk fase I dan II DKA serta *DRP* yang terjadi.



Gambar 1. Sebaran Usia Pasien DM-DKA (n=13)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian didapatkan sampel penelitian sebanyak 13 pasien DM dengan komplikasi akut

Diabetik ketoasidosis (DKA) yang menjalani rawat inap, terdiri dari 10 pasien wanita (77%) dan 3 pasien pria (23%). Jumlah pasien DM pada wanita lebih besar dibandingkan dengan laki-laki, dikarenakan faktor resiko seperti peningkatan berat badan, obesitas dan kurangnya aktifitas lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria, lebih dari setengah penderita DM adalah wanita (Thompson-Reid & Beckles, 2001). Distribusi usia pasien DM-DKA menunjukkan paling banyak pasien berusia lebih dari 41 tahun (Gambar 1), hal ini berhubungan dengan prevalensi DM tipe 2 yang paling besar yaitu 90%-95% kasus DM (Cook *et al.*, 2008).

DKA disebabkan oleh berkurangnya kadar insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan glukoneogenesis dari peningkatan hormon *counter-regulatory* seperti katekolamin, glukagon, dan kortisol (Trachtenbarg, 2005). Peningkatan hormon *counter-regulatory* ini akan menyebabkan peningkatan proteolisis dan lipolisis dari substrat glukoneogenik. Asam lemak bebas hasil dari lipolisis akan dimetabolisme menjadi badan keton misalnya aseton, asam asetoasetat, dan β-hidroksi butirat. Peningkatan badan keton ini akan menurunkan pH darah dan bikarbonat serum (Kitabchi *et al.*, 2009). DKA dapat diklasifikasikan berdasarkan pH darah atau bikarbonat darah. DKA merupakan salah satu komplikasi akut krisis hiperglikemia yang berpotensi mengancam jiwa. Menurut teori, DKA diklasifikasikan menjadi 4 stadium yaitu ringan, sedang, berat, dan sangat berat. Hasil penelitian didapatkan pasien dengan stadium DKA ringan 30,7%, sedang 38,7%, dan berat 30,7% (Tabel 1). Kadar glukosa darah awal ketika pasien masuk rumah sakit, baik stadium ringan, sedang maupun berat semuanya melebihi 400 mg/dL dan tidak berkorelasi dengan stadium yang dialami pasien sebab ada pasien yang kadar glukosa darahnya lebih tinggi dari yang lain tetapi stadium DKA yang dialami sedang.

Tabel 1 Sebaran Pasien berdasar Klasifikasi Diabetik Ketoasidosis

No.	Stadium DKA	Jumlah Pasien (%)	Keterangan
1.	Ringan	4 (31)	pH 7,30 – 7,35; Bik 15 – 20 mEq/L
2.	Sedang	5 (39)	pH 7,20 – 7,30; Bik 12 – 15 mEq/L
3.	Berat	4 (31)	pH 6,90 – 7,20; Bik 8 – 12 mEq/L

Penyakit penyerta yang terkait erat dengan timbulnya DKA yaitu infeksi-sepsis yang merupakan penyakit penyerta terbesar (92,3%)

pada pasien DM-DKA yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo (Tabel 2). Dinyatakan infeksi dapat meningkatkan hormon *counter-regulatory* dan merupakan faktor pencetus terbesar pada DKA, sedangkan pada dua sampai sepuluh persen dari pasien tidak ditemukan faktor presipitasi (Charfen *et al.*, 2005). Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa 7,7% pasien tidak mengalami komplikasi atau penyakit penyerta dan mengalami DKA stadium ringan. Faktor lain yang dapat mengakibatkan pasien mengalami DKA yaitu dosis insulin yang tidak adekuat dan penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat seperti kortikosteroid, diuretik thiazide, dan agen simpatomimetik (albuterol, dopamine, dobutamine, terbutaline) (Trachtenberg, 2005) yang tidak dapat diamati selama penelitian.

Tabel 2. Penyakit Penyerta pada Pasien DM-DKA

No.	Penyakit Penyerta	Jumlah Pasien (%)*
1.	Sepsis	
	- Penyebab tidak diketahui	7 (54)
	- Penyebab diketahui	5 (39)
	<i>Community Acquired Pnemonia (CAP)</i>	1(8)
2.	Infeksi Saluran Kemih (ISK)	1(8)
3.	Myoma Uteri	1(8)
4.	Pankreatitis Akut	1(8)
5.	Gagal Ginjal Akut (AKI)	1(8)
6.	Stroke	1(8)
7.	Trombotik Akut Tidak ada	1(8)
8.	penyakit penyerta	1(8)

Keterangan : Pasien dapat menderita lebih dari satu penyakit penyerta.

Terapi obat yang diberikan pada pasien DM-DKA yaitu koreksi dehidrasi, hiperglikemia, ketoasidosis, defisit elektrolit, dan obat-obat untuk komplikasi/penyakit penyerta antara lain untuk infeksi (antibiotika), antihipertensi, hipokalemia, hiperkalemia, hipoglikemia, memperbaiki hemorheologik dan lainnya.

Terapi untuk penanganan DKA tergantung dari stadium atau derajat asidosisnya. Secara umum terapi yang diberikan yaitu koreksi

dehidrasi, hiperglikemia, ketoasidosis, defisit elektrolit, dan obat-obat untuk komplikasi/penyakit penyerta yang sesuai. Protokol terapi DKA terdiri dari dua fase yaitu fase I (fase gawat) dan fase II (fase rehabilitasi) dengan batas kadar glukosa darah antara kedua fase tersebut sekitar 250 mg/dL (Tjokroprawiro *et al.*, 2008).

Tabel 3. Terapi DM-DKA Berdasarkan Klasifikasi DKA yang ada pada pasien

Terapi	DKA Ringan		DKA Sedang		DKA Berat	
	Jumlah Pasien	Prosentase* (%)	Jumlah Pasien	Prosentase* (%)	Jumlah Pasien	Prosentase* (%)
Cairan						
PZ	4 (100)	100	5	100	4	100
RL	0	0	2	40	1	25
Insulin						
Actrapid	4	100	5	100	4	100
Novorapid	-	0	1	20	1	25
Lantus	1	25	2	40	-	0
Kalium						
KCl	1	25	3	60	1	25
KSR	1	25	1	20	0	0
NaBikarbonat	1	25	4	80	4	100
Jumlah Pasien	4		5		4	

Keterangan :

-Pasien dapat menerima lebih dari satu jenis obat.
-Prosentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien sesuai dengan klasifikasi DM-DKA.

-Jenis dan rute insulin diberikan pada pasien sesuai dengan kondisi glukosa darahnya. Ada dua cara pemberian insulin yang dilakukan pada pengobatan pasien DM-DKA di rumah sakit, yaitu secara subkutan dan secara intravena. Pada pasien yang tidak berada dalam fase I (fase gawat) diberikan secara subkutan dan pasien dalam fase gawat, insulin diberikan secara intravena untuk mempercepat tercapainya regulasi glukosa darah sesuai dengan sasaran (Suastika, 2006). Hasil penelitian menunjukkan semua pasien DM-DKA menerima insulin jenis *short acting* (Actrapid) dan dilakukan regulasi cepat insulin (RCI) dengan rute intravena. Disamping itu pemberian insulin dilakukan secara insulin pump dan subkutan untuk penjaan Tabel 4.

Terapi cairan merupakan manajemen awal DKA sebelum diberikan terapi lain. Pada penelitian ini semua pasien mendapat terapi cairan meliputi normal saline dan ringer laktat (Tabel 3). Tujuan dari terapi cairan yaitu untuk

mengembalikan volume intravaskular dan meningkatkan perfusi jaringan. Terapi ini akan menurunkan hormon insulin *counter-regulatory* dan konsentrasi glukosa dalam darah sekitar 23% melalui peningkatan perfusi ginjal dan peningkatan glukosa dalam urine (Charfen *et al.*, 2005).

Koreksi hiperglikemia dilakukan dengan pemberian insulin. Terapi insulin merupakan terapi kedua setelah terapi cairan intravena dan tidak diberikan awal pada pasien dengan hipotensi dan hipokalemia. Pada pasien hipotensi, pemberian insulin dapat menyebabkan *vascular collapse* sedang sampai cepat ketika cairan bergerak ke ruang intraselular dan insulin memediasi pemasukan kalium kedalam intraselular dan akan memperparah hipokalemia. Jenis insulin yang paling banyak digunakan adalah jenis *short acting* (*Regular Human Insulin*) 100% dan lainnya yaitu *rapid acting* (Aspart) 15,4% dan *long acting* (Glargine) 23,1% (Tabel 3, 4). Terapi insulin dapat memperbaiki hiperglikemia, ketosis, dan asidosis pada DKA. Terapi insulin menghambat glukoneogenesis dan produksi keton di hati dan menurunkan lipolisis (Chiasson *et al.*, 2003)

Regulasi cepat insulin bertujuan untuk koreksi hiperglikemia secara cepat tetapi bertahap. Pada penelitian ini, insulin yang digunakan untuk RCI adalah jenis *short acting* (Actrapid), bentuk larutan dengan mula kerja cepat dan masa kerja yang pendek (McEvoy, 2002).

Besaran dosis yang umum dipakai untuk RCI secara intravena berdasarkan glukosa darah adalah dengan menggunakan rumus $(n \text{ minus satu}) \times 4$ unit/jam, dimana n merupakan angka awal kadar glukosa darah (Tjokropawiro, 2006), tetapi ada pula yang diberikan insulin dengan dosis 6 unit/jam (Tabel 5). Dinyatakan insulin dosis rendah intravena dapat diberikan dengan dosis 4-8 unit/jam untuk menekan lipolisis dan glukoneogenesis oleh hati (Abrahamson & Wyckoff., 2005). Pemberian insulin dengan dosis tersebut diharapkan terjadi penurunan glukosa darah sebesar 50-75 mg/dL tiap jamnya.

Pada pasien yang tidak stabil, kondisi kritis dan glukosa darah yang tidak terkontrol, pemberian insulin dapat diberikan secara drip intravena dengan *insulin pump* (Moulds, 2001). Pada beberapa kasus, *insulin pump* dapat diberikan simultan dengan RCI intravena. Sebanyak sembilan pasien (Tabel 4) menerima *insulin pump*, hal ini menunjukkan bahwa DKA merupakan suatu kondisi yang tidak stabil. Dosis yang digunakan dapat dihitung dengan rumus $n \times$

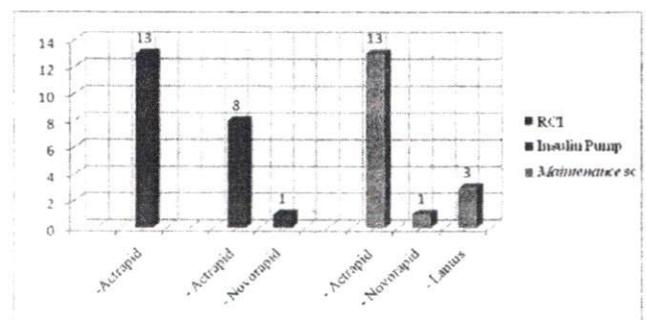
12 unit untuk 24 jam (Tjokropawiro, 2006) atau bila glukosa darah > 220 mg/dL insulin dapat diberikan dengan dosis 2-4 unit/jam, 110-220 mg/dL insulin diberikan dengan dosis 1-2 unit/jam, dan apabila terjadi perubahan glukosa darah insulin dapat disesuaikan sesuai dengan kebutuhan pasien (Suastika, 2006). Jenis insulin yang diberikan untuk *insulin pump* sebaiknya *human regular insulin*. Penggunaan insulin *rapid-acting* tidak memiliki kelebihan karena laju absorpsi tidak menjadi faktor penentu ketika diberikan secara intravena dan dapat menambah besarnya biaya perawatan (Nancy, 2008).

Tabel 4. Cara Pemberian Insulin dan jenis insulin yang digunakan pada pasien DM - DKA

Cara Pemberian	Jenis Insulin	Jumlah Pasien (%)*
Intravena-Regulasi Cepat Insulin (RCI)	RHI	13 (100)
Intravena - Insulin Pump	RHI	8 (62)
	Aspart	1 (8)
Subkutan - pemeliharaan	RHI	13 (100)
	Aspart	1 (8)
	Glargine	3(23)

Keterangan :

- Pasien dapat menerima lebih dari satu jenis Insulin.
- Prosentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien.



Gambar 2. Jenis insulin Cara Pemberian Insulin yang digunakan pada pasien DM - DKA (n=13)

Insulin pemeliharaan dapat diberikan ketika pasien berada pada fase II. Sesuai dengan buku pedoman diagnostik dan terapi, insulin ini diberikan melalui rute subkutan dengan dosis 3 x 8-12 unit. Dosis ini dapat dikurangi tergantung dari kebutuhan pasien karena biasanya nafsu makan pasien belum normal (Tjokropawiro, 2006). Pada penelitian ini beberapa pasien untuk

pemeliharaan insulin ditambahkan insulin *long-acting* Lantus® sebagai insulin basal. Dinyatakan dari dosis insulin yang diberikan perhari, dua per tiga dari total dosis dapat diberikan sebagai insulin prandial (dengan insulin *short* atau *rapid-acting*) dan sepertiga sisanya sebagai insulin basal (dengan insulin *intermediate* atau *long-acting*) (Suastika, 2006). Insulin *long-acting* Lantus® yang biasanya diberikan pada malam hari dapat juga diberikan pada pagi hari tanpa adanya peningkatan kejadian hipoglikemia (Yokoyama *et al.*, 2005).

Tabel 5. Pola Penggunaan Insulin Secara RCI Intravena

Rentang GDA (mg/dL)	Dosis RCI	Jumlah Pasien (%)
900 – 999	8x4 unit/0,5 jam	1 (8)
800 – 899	–	–
700 – 799	6x6 unit/jam	1 (8)
600 – 699	5x4 unit/jam	4 (31)
500 – 599	2x4 unit/jam	1 (8)
	4x4 unit/jam	5 (39)
400 – 499	2x4 unit/jam	1 (8)
	3x4 unit/jam	7 (54)
300 – 399	3x4 unit/jam	1 (8)
	2x4 unit/jam	5 (39)
	1x4 unit/jam	2 (15)
200 – 299	1x4 unit/jam	2 (15)

Keterangan : Satu pasien dapat menerima lebih dari satu kali RCI dengan dosis yang berbeda

Tabel 6 Pola Penggunaan Insulin Pump

Rentang GDA (mg/dL)	Dosis (unit/jam)	Jenis Insulin	Jumlah Pasien (%)
200 – 299	1,0	Actrapid	1 (8)
	2,0	Actrapid	1 (8)
300 – 399	1,0	Actrapid	1 (8)
	2,0	Actrapid	2 (15)
400 – 499	2,0	Actrapid	1 (8)
	2,5	Actrapid	1 (8)
500 – 599	3,0	NovoRapid	1 (8)
	3,0	Actrapid	1 (8)

Keterangan : Rentang GDA yang digunakan merupakan GDA awal diberikannya *insulin pump*.

Tabel 7. Penggunaan Insulin *maintenance* subkutan

Jenis Insulin	Dosis	Jumlah Pasien (%)
NovoRapid	3x14 unit	1 (8)
Actrapid	3x4 unit	2 (15)

	3x6 unit	5 (39)
	3x8 unit	5 (39)
	3x10 unit	6 (46)
	3x12 unit	4 (31)
	3x14 unit	2 (15)
Lantus	0-0-10 unit	1 (8)
	0-0-12 unit	1 (8)
	12-0-0 unit	1 (8)

Keterangan : Satu pasien dapat menerima lebih dari satu jenis dan dosis insulin yang berbeda

Dari 13 pasien DM-DKA yang menjalani rawat inap, beberapa diantaranya mengalami efek samping dari penggunaan insulin yaitu hipoglikemia dan hipokalemia, seperti tertera pada Tabel 8. Hipoglikemia (Glukosa darah < 60 mg/dL) terjadi pada satu pasien (7,7%). Pengobatan segera dapat diberikan glukosa, pada pasien ini diberikan D40% 1 flakon. Satu flakon (25 ml) Dekstrosa 40% (10 gram dekstrosa) dapat menaikkan kadar glukosa ± 25– 50 mg/dL (Tjokroprawiro *et al.*, 2008).

Penggunaan insulin dapat meningkatkan ambilan K⁺ oleh sel, hal ini diakibatkan oleh efek insulin terhadap Na⁺,K⁺-ATPase. Pada penelitian ini 4 pasien (30,8%) diketahui ketika menjalani perawatan dan mendapat terapi insulin, kadar K⁺ darahnya mengalami penurunan sampai dibawah 3,5 mEq/l. Penurunan ini selain diakibatkan insulin dapat disebabkan pula oleh peningkatan volume dan perbaikan acidemia. Konsekuensi dari hipokalemia akut dan kronis termasuk kelemahan otot, jantung berdebar dan disritmia jantung, serta memburuknya kontrol diabetes (sebagai akibat terganggunya pelepasan insulin dan sensitivitas jaringan berkurang terhadap insulin) (Unwin *et al.*, 2011). Untuk penanganan hipokalemia dapat diberikan infus KCl maupun kalium per oral tergantung dari kondisi pasien dan dilakukan pengecekan kadar elektrolit darah.

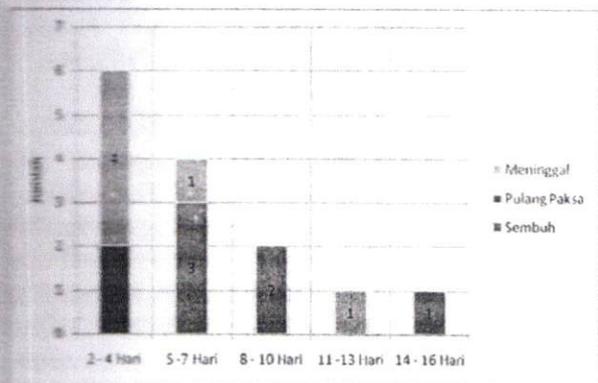
Hasil kajian interaksi obat (Tabel 9) menunjukkan terdapat 3 pasien (23,1%) yang berpotensi mengalami interaksi insulin-obat. Jenis obat yang berinteraksi antara lain insulin – haloperidol, insulin–dopamin, dan insulin–norepinefrin. Obat golongan antipsikosis dapat menurunkan efek hipoglikemia dengan mekanisme meningkatkan resistensi insulin (Karalliedde *et al.*, 2010). Pada pasien penerima haloperidol diketahui glukosa darahnya fluktuatif, tetapi hal ini mungkin lebih banyak diakibatkan oleh infeksi yang diderita. Obat golongan simpatomimetik seperti dopamin dan norepinefrin dapat meningkatkan kebutuhan insulin

dengan mekanisme meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis di hati (Karalliedde *et al.*, 2010).

Tabel 8. Efek Samping Penggunaan Insulin yang Terjadi

No.	Efek Samping	Jumlah (%)	Keterangan
1.	Hipoglikemia	1 (8)	Glukosa darah < 60 mg/dL
2.	Hipokalemia	4 (31)	Serum kalium < 3,5 mEq/L

Pada 2 pasien (15,4%) penerima obat simpatomimetik, efek peningkatan glukosa darahnya tidak dapat teramati dikarenakan pasien dalam kondisi kritis dan setelah pemberian obat tersebut pasien meninggal. Interaksi obat dengan insulin dapat diatasi dengan penyesuaian dosis insulin, tetapi kewaspadaan terhadap hipoglikemia diperlukan ketika dilakukan penyesuaian dosis dengan memonitor kadar glukosa darah pasien secara periodik.



Gambar 3 Lama Perawatan dan Kondisi Saat Keluar Rumah Sakit dari 13 pasien di IRNA Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Sutomo Surabaya

Keberhasilan terapi yang diberikan pada pasien DM-DKA dapat dilihat pada kondisi pasien saat keluar rumah sakit (KRS) dan lama perawatan. Dari Gambar 3 terlihat pasien menjalani rawat inap pada rentang waktu 2-16 hari dan KRS dengan dipulangkan (38% pasien) dengan kondisi asidosis yang telah teratasi serta kadar glukosa darahnya terkontrol, pasien memilih untuk pulang paksa (16%), umumnya kondisinya cukup baik dengan glukosa darah acak dibawah 200 mg/dL dan 46% pasien KRS dengan kondisi meninggal. Data ini menunjukkan angka mortalitas yang terjadi pada DKA masih tinggi dibandingkan pustaka yaitu 4-10 %, sehingga dibutuhkan penanganan yang cepat dan tepat

(Chiasson *et al.*, 2003). Kerjasama tim kesehatan dibutuhkan dalam merancang dan mengkoordinasikan strategi untuk pengembangan protokol yang tepat, implementasi, dan evaluasi.

Tabel 9. Interaksi Potensial Insulin – Obat pada Pasien DM-DKA

Interaksi	Mekanisme	Efek	Jumlah (%)
Insulin – Antipsikosis (Haloperidol)	Menyebabkan resistensi insulin	↓ Efek Hipoglikemia Insulin	1 (8)
Insulin – Simpatomimetik (Dopamin) (Nor-epinefrin)	Meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis di hati.	↑ kebutuhan insulin	2 (15)

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan DKA merupakan komplikasi DM dengan mortalitas tinggi, diperlukan regimen atan jenis insulin yang tepat untuk penanganan fase I maupun fase II, bergantung GD pasien. Pemberian insulin berpeluang memunculkan DRP yang memerlukan perhatian dan penanganan cepat dari team kesehatan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktur RSUD dr Soetomo Surabaya dan jajarannya atas ijin dan bantuan yang diberikan untuk pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abrahamson, M.J., & Wyckoff., 2005. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic state. In: Kahn, R., *Joslin's Diabetes Mellitus*, Ed. 14th, USA: Joslin Diabets Center, pp. 887-899.

American Diabetes Association (ADA), 2009. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 32, Supplement 1, pp.13-48.

American Diabetes Association (ADA), 2011. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Vol. 34, Supplement 1, pp.62-69.

Burnham, T.A., 2001, *Drug Facts and Comparisons*, 55th ed., st. Louis : A Wolters Kluwers Company, pp. 294-318, 514, 635,1321.

Charfen, M.A. & Fernández-Frackelton, M., 2005. Diabetic Ketoacidosis. *Emergency*

- Medicine Clinics of North America*. No. 23, pp. 609-628.
- Chiasson, J-L., Aris-Jilwan, N., Bélanger, R., Bertrand, S., Beaugard, H., Ékoé, J.N., Fournier, H., & Havrankova, J., 2003. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal* No.168, Vol. 7, pp. 859-866.
- Cook, C.L., Johnson, J.T., & Wade, W.E., 2008. Diabetes Mellitus. In : M.A. Chisholm-Burns, B.G. Wells, T.L. Scheinghammer, P.M.
- Funk, J.L., 2006. Disorder of The Endocrine Pankreas. In : *Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 5th ed., USA : McGraw-Hill Co.*
- Karalleide, L., Clarke, S., Collignon, U., Karalleide, J., 2010. *Adverse Drug Interaction A Handbook for Prescribers*. Great Britain : Hodder Education, pp.405-412
- Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., Fisher, J.N., 2009. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. No.7, Vol. 32, pp. 1335-1343.
- McEvoy, G.K., (Ed.), 2002. *AHFS Drug Information*. USA : American Society of Health System.
- Moulds, R.F.W., 2001. *Therapeutic Guidelines Endocrinology*. Version 2, Australia: Therapeutic Guidelines Limited, pp.32.
- Nancy, J.D., 2008. Continuous Intravenous Insulin: Ready for Prime Time. *Diabetes Spectrum* No.4, Vol.21, pp.255-61.
- Suastika, K., 2006. Terapi Insulin pada Penderita Hiperglikemia yang Dirawat di Rumah Sakit. In : *Surabaya Diabetes Update – XVI*. Surabaya : Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Soetomo, pp. 140-42.
- Thompson-Reid, P.E. & Beckles, G.L.A., 2001. *Diabetes Women's Health Across the Life Stages*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, pp.1-5.
- Tjokropawiro, A., 2006. Clinical Empirical Formulas and Recent Advances. In : *Surabaya Diabetes Update – XVI*. Surabaya : Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Soetomo, pp. 1-10.
- Tjokropawiro, A., Hendromartono, Sutjahjo, A., Panoto, A., Murtiwi, S., Adi, S., 2008. Endokrinologi Metabolisme. Dalam : *Pedoman Diagnosis dan Terapi Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam*. Surabaya : Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo. Pp. 85 – 95.
- Trachtenberg, D.E., 2005. Diabetic Ketoacidosis. *American Academy of Family Physicians*. No.9, Vol. 71, pp. 1705-14.
- Unwin, R.J., Luft, F.C., & Shirley, D.G., 2011. Pathophysiology and Management of Hypokalemia: A Clinical Perspective. *Nature Reviews Nephrology*. Vol.7, pp.75-84.
- Yokoyama, J., Tada, J., Kamikawa, F., Kanno, S., Yokota, Y., & Kuramitsu, M., 2005. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes : Diabetes research and Clinical Practice*. Vol.73, pp.35-40.