

Efektivitas Penggunaan Insulin pada Penderita Diabetes Melitus dengan Kehamilan di Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember Tahun 2012-2013  
(Effectivity of Insulin Usage on Diabetic Mellitus Gestational Hospitalized Patient at RSD dr. Soebandi Jember in 2012-2013)

Riza Rastri Wihardiyanti<sup>1</sup>, Prihwanto Budi Subagio<sup>2</sup>, Fifteen Aprila Fajrin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Jember

<sup>2</sup>Instalasi Farmasi RSD dr. Soebandi Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

e-mail korespondensi: riza.rastri@gmail.com

**Abstract**

*Gestational diabetes mellitus is a diseases that are frequently happen to pregnant women, and is happen to be one of the causes of mortality on mother and fetus. The use of drugs during pregnancy should be prudentially considered for pregnant women, since they are not allowed to consume anti-diabetic drug (OAD) and just allowed to use insulin as therapy. The purpose of this study was to describe the use of insulin, as well as assessing the effectiveness of insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus in RSD dr. Soebandi Jember. The sample in this study was taken from 23 patients. We found that the disease affect 7.69% patients of 20-24 years of age, 11.54% patients of 25-29 years of age, 26.92% patients of 30-34 years of age, 30.77% patients of 35-39 years of age, 7.69% patients of 40-44 years of age and 15.38% patients of above 45 years of age. The insulin used in the sampling is Actrapid for 10 patients and Novorapid for 4 patients. It is known that the effectiveness of insulin based on blood glucose random levels with insulin Actrapid and Novorapid in sub-cutaneous do not have significant differences.*

**Keywords:** *diabetic mellitus gestational, insulin, antidiabetic drugs*

**Abstrak**

Diabetes melitus dengan kehamilan adalah salah satu penyakit yang sering terjadi pada wanita hamil dan masih merupakan salah satu penyebab kematian pada ibu dan janin. Penggunaan obat selama kehamilan harus dipertimbangkan karena ibu hamil tidak diperbolehkan mengkonsumsi obat anti diabetes (OAD) dan hanya menggunakan Insulin sebagai terapi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menggambarkan penggunaan Insulin, serta mengkaji efektivitas terapi Insulin pada pasien dengan diabetes melitus dengan kehamilan di RSD dr. Soebandi Jember. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 23 pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dari usia 20-24 tahun sebanyak 7,69% pasien, usia 25-29 tahun sebanyak 11,54% pasien, 30-34 tahun sebanyak 26,92% pasien, 35-39 tahun sebanyak 30,77% pasien, 40-44 tahun sebanyak 7,69% pasien dan usia >45 tahun sebanyak 15,38% pasien. Insulin yang digunakan adalah Actrapid sebanyak 10 pasien dan Novorapid sebanyak 4 pasien. Berdasarkan hasil uji diketahui bahwa efektivitas insulin berdasarkan kadar glukosa darah acak dengan insulin Actrapid dan Novorapid secara sub kutan tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

**Kata kunci:** diabetes melitus dengan kehamilan, insulin, obat anti diabetes

## Pendahuluan

Diabetes melitus dengan kehamilan adalah suatu gangguan intoleransi glukosa yang muncul atau terdiagnosa pertama kali saat kehamilan dan gangguan intoleransi glukosa ini akan kembali normal dalam 6 minggu setelah persalinan [1]. Di Indonesia insiden diabetes melitus dengan kehamilan sekitar 1,9-3,6% dan sekitar 40-60% wanita pernah mengalami diabetes melitus dengan kehamilan pada pengamatan lanjut paska persalinan akan mengidap gangguan intoleransi glukosa.

Manajemen terapi pada diabetes melitus dengan kehamilan adalah pengaturan pola makan dan olahraga dalam batas tertentu (senam hamil). Bila kadar gula puasa > 105 mg/dL dan GD2PP > 120 mg/dL maka diberikan terapi insulin, sedangkan obat anti diabetes tidak disarankan karena dapat menembus plasenta dan merangsang pankreas janin sehingga menambah kemungkinan makrosomia [1].

Insulin dibagi menjadi tiga golongan besar yaitu insulin *rapid acting* (regular, semilente dan lispro), insulin *intermediate acting* (NPH dan lente), serta insulin *long acting* (PZI dan Ultralente). Studi pada hewan menunjukkan bahwa insulin *long acting* dapat menyebabkan hipoglikemia dan peningkatan berat badan [2]. Insulin *rapid acting* lispro pada diabetes melitus dengan kehamilan dapat meningkatkan resiko diabetes retinopati karena lispro mengikat lebih banyak insulin pada reseptor IGF-1 dan apabila glukosa darah menurun secara cepat maka terjadi peningkatan ekstrasvasi retina. Selain itu penggunaan insulin lispro tunggal pada diabetes melitus dengan kehamilan meningkatkan resiko makrosomia dan malformasi kongenital dibandingkan dengan kombinasi lispro dengan insulin regular, sehingga disarankan untuk menggunakan insulin kombinasi [3].

Pada penelitian ini dilakukan pengumpulan data untuk mengetahui pola penggunaan insulin serta mengkaji efektivitas antar terapi insulin.

## Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat *non eksperimental* yang dilakukan secara retrospektif atau melakukan pengumpulan data dengan menggunakan rekam medis kesehatan. Penelitian dilakukan di RSD dr. Soebandi Jember mulai periode Mei 2013 sampai Februari 2014. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan kehamilan di RSD dr. Soebandi

Jember. Sampel penelitian ini adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu, Pasien dengan diagnosa diabetes melitus kehamilan yang mendapatkan perawatan di rawat inap RSD dr. Soebandi Jember, Januari 2012 – Desember 2013, terapi jelas terbaca dan teridentifikasi, terdapat GDA, GDP, GD2PP awal dan akhir.

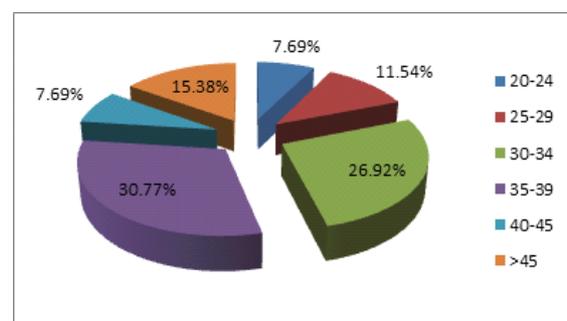
Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *random sampling*. Dengan jumlah populasi 23 pasien, diperoleh sampel sebanyak 23 pasien. Bahan penelitian ini adalah Rekam Medik Kesehatan (RMK) di instalasi rawat inap pasien diabetes melitus dengan kehamilan yang dibagi atas kriteria inklusi dan eksklusi.

Dari lembar pengumpulan data (LPD) dibuat rekap dalam sebuah tabel induk, kemudian analisis secara deskriptif mengenai studi penggunaan obat pada pasien diabetes melitus dengan kehamilan di RSD dr. Soebandi Jember. Data-data kualitatif yang diperoleh dan disajikan dalam bentuk uraian atau narasi, sedangkan data kuantitatif akan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Analisa data yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah analisa *univariat* untuk mengetahui distribusi frekuensi dari sub variabel yang diteliti sehingga dapat diketahui gambaran dari setiap sub variabel serta dengan metode analisa data menggunakan uji *Mann-Whitney*.

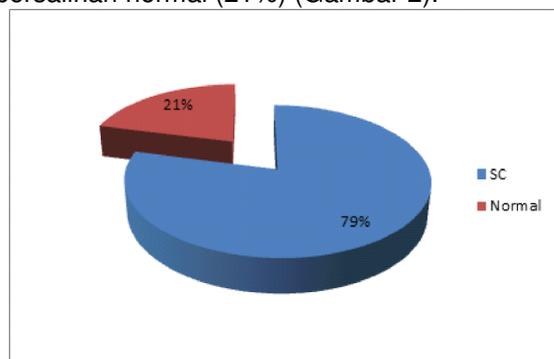
## Hasil Penelitian

Berdasarkan 26 sampel yang telah diperoleh, terdistribusi usia dalam sampel yang terdiri dari usia 20-24 tahun sebanyak 2 pasien 7,69%, usia 25-29 tahun sebanyak 3 pasien 11,54%, 30-34 tahun sebanyak 7 pasien 26,92%, 35-39 tahun sebanyak 8 pasien 30,77%, 40-44 tahun sebanyak 2 pasien 7,69% dan usia >45 tahun sebanyak 4 pasien 15,38% (Gambar 1).



Gambar 1. Profil pasien diabetes melitus dengan kehamilan.

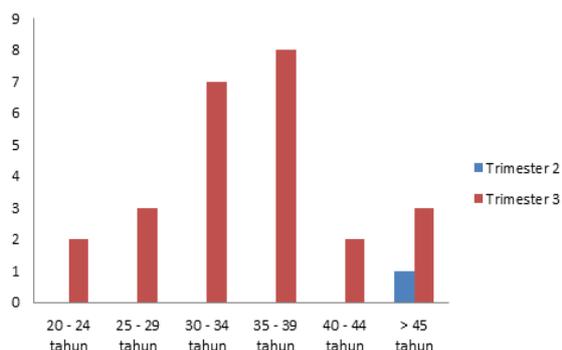
Diabetes melitus dengan kehamilan meningkatkan risiko persalinan *seksio cesaria* (SC), dari 26 pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada periode 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2013, diperoleh sebanyak 23 pasien mengalami persalinan SC (79%) dan 3 pasien persalinan normal (21%) (Gambar 2).



Gambar 2. Profil persalinan pada diabetes melitus kehamilan.

Usia kehamilan mempengaruhi kebutuhan insulin pada ibu hamil. Dari total 26 pasien dapat diperoleh hasil sebagai berikut, yaitu usia 20-24 tahun sebanyak 2 pasien memasuki trimester 3, usia 25-29 tahun sebanyak 3 pasien memasuki trimester 3, usia 30-34 tahun sebanyak 7 pasien memasuki trimester 3, usia 35-39 tahun sebanyak 8 pasien memasuki trimester 3, usia 40-44 tahun sebanyak 2 pasien memasuki trimester 3, usia >45 tahun sebanyak 1 pasien memasuki trimester 2 dan 3 pasien memasuki trimester 3 (Gambar 3).

Efektivitas insulin pada pasien dapat dilihat dari persen penurunan kadar glukosa darah pasien, dilihat pada Tabel 1.



Gambar 3. Profil Usia kehamilan Pasien diabetes melitus kehamilan.

Pada Tabel 1 pasien dengan pemeriksaan gula darah acak (GDA) persentase penurunan sebesar 45,25% yaitu dengan pemberian insulin jenis RHI (Actrapid). Pada pasien dengan pemeriksaan gula darah puasa (GDP) Tabel 2, persen penurunan sebesar 17,44% dengan pemberian insulin jenis NPH. Sedangkan pada persen penurunan kadar glukosa darah GD2PP pada Tabel 3, hanya didapatkan dua data pasien lengkap. Penurunan sebesar 45,83% dengan menggunakan jenis insulin RHI.

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney* diketahui bahwa efektivitas insulin pada kadar glukosa darah acak dengan insulin *rapid acting* dan *short acting* secara subkutan tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dari uji *Mann-Whitney* dapat diketahui bahwa nilai *mean* untuk Actrapid lebih besar dibandingkan Novorapid (8,20 > 5,75). Selain itu dari uji *Mann-Whitney* juga dapat dilihat pada output dimana nilai statistik uji Z yang kecil yaitu -0,990 dan nilai sig.2-tailed adalah 0,3220 > 0,05. Hasil uji tidak signifikan secara statistik dan terjadi Hipotesis Null dimana tidak ada perbedaan antara

Tabel 1. Kadar glukosa darah acak dengan insulin *Rapid Acting* dan *Short Acting* secara subkutan.

GDA	Jenis Insulin	Dosis pasien (unit)	GD awal	GD akhir	Persen Penurunan kadar glukosa darah (%)	Lama Penggunaan (hari)	Persen Penurunan kadar glukosa darah /hari (%)	Insulin /unit (mg/dL/unit)
100-199	Actrapid	3X4	168	143	14,88	4	4,37	0,52
		3X4	171	146	14,62	2	8,56	1,04
		3X4	197	156	20,81	4	6,57	0,85
	Novorapid	3X4	170	156	8,23	2	8,97	0,58
		3X6	186	170	8,60	2	4,70	0,44
		3X6	181	168	7,18	2	3,86	0,54
200-299	Actrapid	3X4	225	185	17,78	3	7,21	1,11
		3X4	286	161	43,70	2	38,81	5,20
		3X4	263	144	45,25	2	16,67	4,95
	Novorapid	3X6	256	190	25,78	3	11,58	1,22
		3X4	224	176	21,43	3	9,09	1,33
>300	Actrapid	3X6	359	209	41,78	4	23,92	3,12
		3X6	367	294	19,89	2	12,41	2,03
		3X6	416	354	14,90	4	3,72	0,86

Tabel 2. Kadar glukosa darah puasa dengan insulin *Rapid Acting* dan *Short Acting* secara subkutan.

GDP	Jenis Insulin	Dosis pada pasien (unit)	GD awal	GD akhir	Persen penurunan kadar glukosa darah (%)	Lama penggunaan (hari)	Persen penurunan kadar glukosa darah / hari (%)
61-90	NPH	4-0-2	86	71	17,44	3	5,81
		10-0-0	89	78	12,35	3	4,11
91-120	NPH	6-0-2	112	101	9,82	2	4,91
>120	NPH	4-0-0	130	119	8,46	2	4,23

Tabel 3. Hubungan kadar GD2PP dengan insulin kerja cepat dan pendek secara subkutan.

GD2PP	Jenis Insulin	Dosis pada pasien (unit)	GD awal	GD akhir	Persen penurunan kadar glukosa darah (%)	Lama penggunaan (hari)	Persen penurunan kadar glukosa darah / hari (%)
100-199	Aspart	3X4	164	123	25	3	8,33
200-299	RHI	3X8	264	143	45,83	3	1827

Actrapid dan Novorapid. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara efektivitas insulin *rapid acting* dan *short acting*.

### Pembahasan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2013 terdapat 26 pasien wanita diabetes melitus (DM) dengan kehamilan dan sebagian berusia 20-24 tahun (Gambar 1). Dari hasil yang diperoleh dapat dilihat sebagian besar terjadi pada usia 30-39 tahun. Berdasarkan penelitian wanita dengan umur lebih dari 30 tahun memiliki risiko yang lebih besar, hal ini terkait dengan penurunan fungsi sel  $\beta$  dan efek hormonal [4].

Diabetes melitus dengan kehamilan, akan meningkatkan risiko persalinan *seksio cesaria* yang diakibatkan karena bayi besar [1]. Komplikasi pada diabetes melitus gestasional (DMG) dapat terjadi pada maternal (ibu) dan neonatus (bayi). Komplikasi maternal meliputi abortus, preeklampsia, eklampsia dan persalinan prematur, sedangkan pada bayi (neonates) meliputi hiperglikemia, afiksia, persalinan memanjang akibat bayi yang besar, distosia bahu dan perdarahan postpartum [5]. Namun komplikasi tersebut jarang terjadi pada DMG karena kondisi hiperglikemia berlangsung sementara. Menurut pedoman diagnosa dan terapi, komplikasi yang sering mempersulit DMG adalah makrosomia dengan segala akibatnya pada ibu dan janin [1].

Manajemen terapi pada DMG adalah dengan diet dan olahraga dalam batas tertentu (senam hamil). Sedangkan OAD tidak disarankan karena dapat menembus plasenta dan dapat merangsang pankreas janin sehingga

menambah kemungkinan makrosomia [1]. Pada penelitian ini terapi insulin dan diet pada pasien dapat teramati, namun senam hamil tidak tercatat dalam rekam medik pasien dan tidak ada terapi OAD yang digunakan oleh pasien diabetes mellitus kehamilan.

Beberapa macam insulin yang digunakan, yaitu diantaranya adalah *Rapid Acting* (Novorapid), *Short Acting* (Actrapid, Humulin R), *Intermediate Acting* (Humulin N, Insultard), *Long Acting* (Levemir) menggunakan cara subkutan. Selain subkutan dapat menggunakan intravena pump, namun penggunaan ini tidak ditemukan pada saat pengamatan. Secara fisiologis tubuh membutuhkan insulin basal (saat puasa/sebelum makan), prandial (Setelah makan). Regulasi cepat insulin atau RCI merupakan suatu cara yang ditempuh untuk koreksi hiperglikemia secara cepat, pemberian Actrapid tidak ada yang subkutan. RCI dipilih karena mula kerjanya cepat dan masa kerja pendek [7]. Insulin kerja pendek (Aspart) diberikan untuk memenuhi kebutuhan insulin saat makan dan insulin kerja panjang (Detemir) dan menengah (NPH) digunakan untuk memenuhi kebutuhan insulin basal, biasanya diberikan sekali sehari pada saat malam hari [8]. Sedangkan insulin campuran Aspart + Neutral Protamined Aspart mengandung insulin kerja cepat dan menengah yang dapat memenuhi kebutuhan insulin saat makan dan basal [9].

Penggunaan insulin pada pasien dapat dilihat pada (Tabel 1, 2 dan 3), namun pada penggunaan insulin basal dan post prandial, terdapat glukosa darah pasien meningkat. Hal ini kemungkinan dikarenakan pasien tidak mengatur pola makan dengan baik. Selain itu juga terdapat pasien yang masih diberikan insulin walaupun kadar gula puasa <105,

GD2PP <120 (Tabel 2 dan 3). Pada Tabel 2, NPH diberikan 2x1 pada pagi dan malam hari, namun ada yang pemberian 1x1. Hal ini dikarenakan durasi kerja NPH tidak sampai 24 jam, jadi sekali saja cukup. Sebaiknya NPH diberikan pagi hari, karena efek puncaknya di pagi hari. Dari hasil pengamatan sulit untuk dibuat pola penggunaan insulin terhadap penurunan glukosa darah disebabkan keterbatasan data yang didapat.

Efektivitas insulin pada pasien dapat dilihat dari persen penurunan kadar glukosa darah pasien, dilihat pada Tabel 1. Pada tabel 1 pasien dengan pemeriksaan GDA persentase penurunan sebesar 45,25% yaitu dengan pemberian insulin jenis RHI (Actrapid). Pada pasien dengan pemeriksaan GDP tabel 2, persen penurunan sebesar 17,44% dengan pemberian insulin jenis NPH. Sedangkan pada persen penurunan kadar glukosa darah GD2PP pada Tabel 3, hanya didapatkan dua data pasien lengkap. Penurunan sebesar 45,83% dengan menggunakan jenis insulin RHI.

Sensitivitas insulin menurun sesuai usia kehamilan dan menurunnya sensitivitas juga berbeda pada tiap individu. Pengaruh hormon pada kehamilan juga sangat berpengaruh penting, Hormon reproduksi cenderung meningkat selama kehamilan sebagian dari mereka berkontribusi terhadap resistensi insulin dan mengubah fungsi sel beta pankreas. Contoh hormon tersebut adalah estrogen dan progesterone, kortisol, prolactin, hPL, adiponektin dan leptin. Pada trimester 1-2 sensitivitas meningkat kemudian terus menerus turun karena hormon tersebut, oleh karena itu kebutuhan insulin pada ibu juga meningkat.

Selain target terapi, kondisi pulang pasien juga dapat mencerminkan keberhasilan terapi diabetes mellitus kehamilan disamping GDP dan GD2PP. Selain persentasi yang sembuh, bagi ibu dan bayi tidak ada yang meninggal. Dari hasil penelitian terlihat bahwa angka mortalitas pada pasien diabetes mellitus kehamilan masih rendah.

Berdasarkan hasil pengolahan data dengan SPSS (statistic program for social science). Hasil uji tidak signifikan secara statistik, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara efektivitas insulin Actrapid dan Novorapid.

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan profil pasien diabetes melitus kehamilan didapatkan pasien terbanyak berusia 35-39 tahun sebanyak 8 pasien 30,77%.

Jenis insulin yang digunakan adalah Aspart 46%, RHI 46%, NPH 38%, Detemir 15%, campuran (Aspart dan NPA) 15%. Obat insulin yang digunakan yaitu Actrapid sebanyak 10 pasien adalah 71.43% dan Novorapid sebanyak 4 pasien adalah 28.57%. Tidak ada perbedaan antara efektivitas insulin *Short Acting* dan *Rapid Acting* yaitu, Actrapid dan Novorapid.

Berdasarkan kesimpulan di atas dapat disarankan perlu dilakukan pencatatan kadar glukosa rutin setelah pemberian insulin sehingga efektivitas penggunaan insulin dapat diukur untuk mencegah terjadinya efek samping serta penggunaan insulin yang benar.

## Daftar Pustaka

- [1] Abadi, Abdullah N, Gumilar E, Tri H, Aditiawarman BT dan Sulistyono A. Penatalaksanaan diabetes mellitus gestasional: Ed 3. Surabaya: Pedoman diagnosis dan terapi bagian/SMF kebidanan dan kandungan; 2008.
- [2] Trujillo A. Insulin analogs and pregnancy. *Diabetes Spectrum*, JSI. 2007; 20 (2). 95-105.
- [3] Jovanovic L and Kitzmiller J. Insulin therapy in pregnancy. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. 2<sup>nd</sup> ed. UK : Informa; 2008.
- [4] Rowaily A and Abdulfotouh. Predictors of gestational diabetes mellitus in a highparity community in Saudi Arabia. *EMHJ*. 2010; 16 (6): 637-638.
- [5] Guberman G and Kjos SL. *Pathology and therapeutic for pharmacist, A basic for clinical pharmacy practice*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
- [6] Syamhudi B. Bayi dari ibu dengan diabetes mellitus. [Internet]. [Palembang]: Jurnal Unsri; 2011 [5 Januari 2014]. <http://dglib.unsri.ac.id/jurnal/BAYI%DARI%20IBU%20DENGAN%20DIABETES.html>.
- [7] McEvoy GK. (Ed), *AHFS drug information*. USA : American Society of Health System; 2002.
- [8] Cook CL, Johnson JT, Wade WE. MA Chisholm-borns BG, Wells, TL schainghammer, PM Malone, JM Koleser, JC rootschafer, JT Dipiro (EDS) *Pharmacotherapy principles & practice*. USA: McGraw-Hill Co; 2008
- [9] Nolte MS, Karam JH. Pancreatic hormone and antidiabetic agent. *Basic & Clinical*

Pharmacology, 10<sup>th</sup> ed., New York : Lange Medical Book – McGraw-Hill; 2007.

[10] Tjokroprawiro, Askandar. Hidup sehat bahagia bersama diabetes mellitus. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2007.