

TINJAUAN PUSTAKA

Regulasi Glukosa Darah di Intensive Care Unit (ICU)

Ika Jati Setya Andriani^{1,2*}, Akhmad Yun Jufan²

¹Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Diponegoro University/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

²Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Gadjah Mada University/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : andriani.wibisono@gmail.com

Article Citation : Ika Jati Setya Andriani, Akhmad Yun Jufan. Regulasi Glukosa Darah di Intensive Care Unit (ICU). Jurnal Komplikasi Anestesi 10(3)-2023.

ABSTRAK

Kontrol glukosa pada pasien yang dirawat di ICU telah menjadi topik perdebatan selama 20 tahun terakhir. Efek berbahaya dari hiperglikemia dan hipoglikemia yang tidak terkontrol pada pasien kritis telah diketahui secara luas. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa kontrol glukosa yang ketat bukan saja tidak bermanfaat, tetapi justru berbahaya karena meningkatkan terjadinya hipoglikemia yang signifikan. Pedoman saat ini menyarankan pendekatan secara moderat dengan inisiasi terapi insulin intravena pada pasien kritis ketika kadar glukosa darah di atas 180 mg/dL. Faktor terpenting yang mendasari manajemen glikemik pada pasien di unit perawatan intensif adalah pencegahan hipoglikemia. Strategi pemantauan glukosa dan protokol insulin yang kuat perlu diterapkan untuk mencapai tujuan ini..

Kata kunci: kontrol glukosa, hiperglikemia dan hipoglikemia, ICU

ABSTRACT

Glucose control among ICU patients has been a topic of debate over the past 20 years. Harmful effects posted by uncontrolled hyperglycemia and hypoglycemia among critically-ill patients have been acknowledged widely. Previous researches had proven that a tight glucose control is not only of no benefit, but instead harmful due to the increased risk of developing a significant hypoglycemia. Current guidelines suggest a moderate approach of intravenous insulin therapy initiation towards critically-ill patients with blood glucose level above 180 mg/dL. The most integral factor that underlies the glycemic management of patients in the ICU is the prevention of hypoglycemia. A robust glucose monitoring and insulin protocol strategies need to be implemented in achieving this goal.

Keywords: glucose control, hyperglycemia and hypoglycemia, ICU

Latar Belakang

Pasien kritis merupakan tantangan khusus ketika dihadapkan pada kontrol glikemik, karena populasi ini memerlukan koreksi hiperglikemia sekaligus menghindari hipoglikemia dan menjaga glukosa darah pada kadar yang optimal. Hal tersebut dapat memiliki dampak yang signifikan terhadap prognosis pasien-pasien ini.¹ Dalam 2 dekade terakhir, telah ada serangkaian penelitian dan rekomendasi tambahan untuk kontrol glikemik di ruang perawatan intensif (ICU).²⁻⁵ Sebagai contoh, Van den Berghe dkk^{2,3} melakukan penelitian di antara pasien di ICU bedah, yang dikelola dengan protokol kontrol glukosa yang ketat (pemeliharaan BG antara 80-110 mg/dL) dibandingkan dengan pengobatan konvensional (infus insulin jika BG >215 mg/dL). Hasil penelitian tersebut menunjukkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup dan prognosis yang lebih baik, penurunan angka kematian secara keseluruhan sebesar 34%, serta sepsis (46%), polineuropati (44%), cedera ginjal akut (41%), dan penurunan yang signifikan pada kebutuhan transfusi darah (50%).² Penelitian tersebut menimbulkan beberapa kontroversi, dan uji coba terkontrol secara acak tambahan dilakukan. Pada tahun 2009, penelitian Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) mengungkapkan terdapat

Tinjauan Pustaka

2.1 Klasifikasi Hiperglikemia pada Pasien Kritis

Hiperglikemia pada pasien kritis dikategorikan ke dalam 3 kelompok¹⁴: (1) dengan DM yang diketahui; (2) dengan DM yang belum terdiagnosis; dan (3) hiperglikemia onset baru/hiperglikemia yang dipicu oleh stres.

2.1.1 DM yang Diketahui

Menurut laporan National Diabetes

peningkatan angka kematian pada pasien yang menjalani kontrol glukosa ketat sebesar 81-108 mg/dL, sedangkan target kontrol glukosa moderat sebesar 140-180 mg/dL dikaitkan dengan angka kelangsungan hidup yang lebih tinggi.⁶ Studi multisenter ini menekankan risiko signifikan episode hipoglikemik dengan kontrol glukosa ketat karena kedekatannya dengan batas bawah kadar glukosa darah.⁶⁻⁸

Terlepas dari diabetes mellitus (DM), ada banyak skenario klinis lain yang dapat menyebabkan perubahan kadar glukosa darah pada pasien yang sakit kritis, meskipun penderita diabetes merupakan yang paling rentan terhadap perubahan ini.⁹⁻¹¹ Pasien yang sakit kritis biasanya dirawat di ICU dengan hiperglikemia yang diinduksi oleh stres (50%-85%).^{5,12} Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi metode pemantauan glukosa yang memadai. Pemantauan glukosa darah secara terus menerus akan menjadi ideal tetapi dapat menjadi rumit untuk diinterpretasikan dan ditangani. Perangkat pemantauan glukosa yang ada saat ini masih belum sempurna, dan hasil laboratorium mungkin membutuhkan waktu yang lebih lama.¹³ Referat ini bertujuan untuk mengkaji pendekatan evidence-based saat ini dalam pengendalian kadar gula darah pada pasien di ICU.

Statistics tahun 2022, 11,3% populasi Amerika Serikat memiliki DM dan 38% dari populasi orang dewasa Amerika Serikat memiliki kondisi prediabetes.¹⁵ American Diabetes Association (ADA) telah menetapkan kriteria khusus untuk diagnosis DM, yang meliputi¹⁶: (1) Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L); (2) Glukosa plasma postprandial ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) setelah 2 jam pemberian glukosa oral 75 g; (3) HbA1C $\geq 6,5\%$ (48

mmol/mol); dan (4) Gejala klasik krisis hiperglikemik dengan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

2.1.2 DM yang Belum Terdiagnosis

Laporan National Diabetes Statistics pada tahun 2022 memperkirakan bahwa sekitar 8,5 juta penduduk di Amerika Serikat (23% populasi orang dewasa Amerika Serikat) merupakan penderita diabetes yang tidak terdiagnosis.¹⁵ ADA merekomendasikan pengujian HbA_{1c} pada pasien rawat inap dengan glukosa darah di atas 140 mg/dL untuk menegakkan diagnosis diabetes dan membedakannya dari hiperglikemia akibat stres.¹⁷ Khususnya pada pasien yang dirawat di ICU tanpa diagnosis DM sebelumnya, HbA_{1c} yang lebih besar dari 6,5% dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.¹⁸

2.1.3 Hiperglikemia Onset Baru/Diinduksi Stres

Hiperglikemia akibat stres adalah peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi selama penyakit akut, dan diharapkan dapat hilang secara spontan ketika stres akibat penyakit atau peradangan mereda.¹⁹ Pelepasan hormon intrinsik yang berkaitan dengan stres, serta katekolamin, steroid, dan nutrisi yang diberikan secara ekstrinsik, ditambah dengan resistensi insulin menyebabkan hiperglikemia stres.^{20,21} Peningkatan lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas akibat resistensi insulin menciptakan lingkungan lipotoksitas selain glukotoksitas yang disebabkan oleh glikogenolisis dan glukoneogenesis yang tidak teregulasi.²⁰ Sebuah penelitian retrospektif yang mengevaluasi dampak dari New Onset Hyperglycemia (NOH) terhadap mortalitas di rumah sakit mencatat adanya kemungkinan yang lebih

tinggi untuk dirawat di ICU (9% vs 29%) dan mortalitas di rumah sakit yang lebih tinggi (1,7% vs 16%) pada pasien dengan NOH dibandingkan dengan pasien dengan normoglikemia (masuk ICU 9%, mortalitas di rumah sakit 1,7%) dan pasien yang memiliki riwayat diabetes (masuk ICU 14%, mortalitas di rumah sakit 3%). Pasien di ICU dengan NOH tercatat memiliki angka kematian 3 kali lipat lebih tinggi (31%) dibandingkan pasien normoglikemik (11,3%) atau pasien yang diketahui memiliki diagnosis diabetes (10%). Meskipun dianggap sebagai respons pertahanan hidup yang adaptif, stres yang diinduksi, atau NOH dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi pada pasien ICU dan non-ICU.²² Stress Hyperglycemia Ratio (SHR) (Glukosa masuk dibagi dengan rata-rata glukosa darah dari HbA_{1c}) dan Glycemic Gap (selisih antara glukosa masuk dengan rata-rata glukosa darah dari HbA_{1c}) berfungsi sebagai penanda hiperglikemia stres dan dapat menjadi prediktor hasil yang merugikan pada pasien yang sakit kritis. Sebuah penelitian prospektif baru-baru ini mengevaluasi hubungan berbagai parameter glikemik, termasuk kesenjangan glikemik dan SHR dengan hasil pada pasien yang sakit kritis, dengan dan tanpa diabetes. Meskipun tidak secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, tercatat bahwa kesenjangan glikemik yang lebih besar dari 80 mg/dL dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan Renal Replacement Therapy [RR 1.949 (1.077-3.527)] dan terjadinya syok [RR 2.02 (1.141-3.576)]. Di sisi lain, SHR yang lebih besar dari 1,1 dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan kebutuhan akan ventilasi mekanis [RR 1,77 (1,194-2,627)] pada pasien yang sakit kritis.¹⁹

2.2 HbA1c dan Estimated Average Glucose (eAC)

Di antara berbagai biomarker yang terkait dengan diagnosis dan pengelolaan DM, HbA1c adalah yang paling penting karena kegunaannya sebagai biomarker yang dapat digunakan untuk menilai kontrol yang tepat waktu dalam 2 hingga 3 bulan sebelumnya.²³ Dianjurkan agar pasien diabetes memeriksakan kadar HbA1c mereka setidaknya dua kali per tahun karena hubungan kuantitatif dan langsung telah diidentifikasi antara konsentrasi HbA1c dan risiko komplikasi mikrovaskuler diabetes.²⁴ Oleh karena itu, para dokter menggunakan hasil pemeriksaan HbA1c untuk memandu

keputusan pengobatan, dan pemeriksaan ini telah menjadi landasan untuk menilai perawatan diabetes.²⁵

Pada tahun 2008, Nathan dkk melakukan uji coba International HbA1c-Derived Average Glucose (ADAG), yang menetapkan hubungan linier antara HbA1c dan rata-rata kadar glukosa plasma, dan persamaan matematika sederhana untuk perhitungan estimasi kadar glukosa rata-rata (eAG) dengan menggunakan kadar HbA1c. Hubungan antara HbA1c dan eAG digambarkan dengan persamaan $28,7 \times A1c - 46,7 = eAG$. Persamaan ini telah dievaluasi secara ekstensif sejak saat itu, dan mengutip nilai eAG dengan laporan laboratorium HbA1c telah menjadi praktik yang umum.²⁶

HbA1c test (%) & estimated Average Glucose (mg/dl)										
eAG for plasma calibrated meters										
HbA1c	4.0	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9
Glucose	68	71	74	77	80	82	85	88	91	94
HbA1c	5.0	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
Glucose	97	100	103	105	108	111	114	117	120	123
HbA1c	6.0	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9
Glucose	125	128	131	134	137	140	143	146	148	151
HbA1c	7.0	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7	7.8	7.9
Glucose	154	157	160	163	166	169	171	174	177	180
HbA1c	8.0	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.9
Glucose	183	186	189	192	194	197	200	203	206	209
HbA1c	9.0	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	9.7	9.8	9.9
Glucose	212	214	217	220	223	226	229	232	235	237
HbA1c	10.0	10.1	10.2	10.3	10.4	10.5	10.6	10.7	10.8	10.9
Glucose	240	243	246	249	252	255	258	260	263	266
HbA1c	11.0	11.1	11.2	11.3	11.4	11.5	11.6	11.7	11.8	11.9
Glucose	269	272	275	278	280	283	286	289	292	295
HbA1c	12.0	12.1	12.2	12.3	12.4	12.5	12.6	12.7	12.8	12.9
Glucose	298	301	303	306	309	312	315	318	321	324
HbA1c	13.0	13.1	13.2	13.3	13.4	13.5	13.6	13.7	13.8	13.9
Glucose	326	329	332	335	338	341	344	346	349	352

2.3 Sasaran Glikemik di ICU

Rekomendasi saat ini adalah untuk mempertahankan kadar glukosa darah antara 140-180 mg/dL (7,8-10,0 mmol/L) pada pasien ICU koroner dan non-koroner.

Infus insulin dimulai ketika kadar glukosa darah lebih dari 180 mg/dL (10 mmol/L). Setelah dimulai, infus dititrasi untuk mempertahankan sasaran 140-180 mg/dL (7,8-10,0 mmol/L). Rekomendasi ini

didukung oleh ADA, American Association of Clinical Endocrinologists, dan Society of Critical Care Medicine.^{27,28} Society of Thoracic Surgeons merekomendasikan kadar glukosa darah kurang dari atau sama dengan 180 mg/dL selama 24 jam dan pemeliharaan antara 140-180 mg/dL setelah operasi jantung.²⁹ Target yang lebih ketat tidak menunjukkan manfaat pada kelompok pasien ini.^{30,31} Mengingat heterogenitas dalam populasi ICU, dapat dibayangkan bahwa untuk target dan hasil glikemik, satu ukuran tidak cocok untuk semua. Ada banyak penelitian yang dilakukan untuk menyelidiki domain glikemik dan manajemen glukosa pada pasien diabetes vs non-diabetes. Telah dicatat bahwa hiperglikemia dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien non-diabetes dan hipoglikemia dikaitkan dengan peningkatan hasil yang merugikan pada pasien diabetes.³²⁻³⁴

2.4 Domain Glikemik dan Dampak dari Status Diabetik Premorbid

Hiperglikemia, hipoglikemia, dan variabilitas glikemik (GV) adalah tiga domain kontrol glikemik. Masing-masing domain ini telah dikaitkan secara independen dengan peningkatan mortalitas pada pasien ICU.^{10,33} Penelitian selama dua dekade terakhir telah menyoroti dampak hiperglikemia dan hipoglikemia terhadap hasil akhir pada pasien yang sakit kritis.^{13,35} Sebuah penelitian observasional retrospektif multisenter pada tahun 2006 menilai tingkat variabilitas kadar glukosa darah dari nilai rata-rata selama pasien dirawat di ICU dan dampaknya terhadap kematian. SD glukosa digunakan untuk menilai variabilitas. Terdapat perbedaan yang signifikan dalam SD glukosa antara pasien

yang selamat ($1,7 \pm 1,3$ mmol/L) dan pasien yang tidak selamat ($2,3 \pm 1,6$ mmol/L). Penelitian tersebut menemukan bahwa GV adalah prediktor independen yang kuat untuk mortalitas baik di rumah sakit maupun di ICU. Selain itu, penelitian tersebut mencatat GV sebagai prediktor yang lebih kuat untuk mortalitas di ICU dibandingkan dengan konsentrasi glukosa rata-rata.³⁵ Sebuah tinjauan retrospektif terhadap 3252 pasien yang dievaluasi secara prospektif lebih lanjut mengkonfirmasi efek GV terhadap mortalitas pada pasien ICU. Penelitian ini juga menggunakan standar deviasi dari rata-rata sebagai indikator pengganti untuk menilai variabilitas glukosa. Penelitian tersebut membagi pasien ke dalam kuartil berdasarkan GV. Kematian adalah 12,1% pada kuartil terendah GV meningkat menjadi 37,8% pada kuartil keempat. Dalam penelitian ini, dampak mendalam dari GV terhadap mortalitas tetap ada, bahkan setelah pengecualian pasien yang memiliki gejala hipoglikemia.¹³ Stres oksidatif dan cedera mitokondria, endotel, dan neuron yang diakibatkan oleh paparan kadar glikemik toksik dengan peningkatan GV kemungkinan besar memengaruhi dampaknya terhadap mortalitas.¹³ Hal ini menunjukkan pentingnya mencegah GV sembari berusaha mencapai target glikemik untuk mengoptimalkan hasil pada pasien yang sakit kritis.

Dampak dari domain-domain kontrol glikemik ini bervariasi pada pasien diabetes dan non-diabetes. Namun, sebagian besar penelitian besar yang menilai protokol dan target kontrol glikemik pada pasien yang sakit kritis tidak membedakan antara pasien diabetes dan non-diabetes. Sebuah penelitian retrospektif multisenter besar

yang dilakukan pada tahun 2013 mengevaluasi dampak status diabetes terhadap hubungan hiperglikemia, hipoglikemia dan GV terhadap mortalitas. Walaupun hipoglikemia (glukosa darah <70 mg/dL) dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada pasien diabetes dan non-diabetes, hiperglikemia dan peningkatan GV dikaitkan dengan peningkatan mortalitas hanya pada pasien non-diabetes. Lebih jauh lagi, pada pasien diabetes dengan kontrol glikemik yang buruk sebelum masuk rumah sakit, angka kematian tampaknya lebih tinggi ketika mereka mengalami hipoglikemia relatif (kadar glukosa darah yang lebih rendah daripada kadar "normal" mereka yang biasa). Pada pasien non-diabetes, pemeliharaan euglikemia secara independen dikaitkan dengan penurunan angka kematian.¹⁰ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan target glikemik yang optimal pada pasien ICU berdasarkan status diabetes.

2.5 Strategi Pemantauan Glukosa Darah di ICU

Pilihan instrumen yang umum digunakan untuk pemantauan glukosa darah di ICU meliputi glukometer point of care (POC) (darah kapiler, arteri, atau vena), alat laboratorium pusat tradisional (darah vena atau arteri), atau alat analisis gas darah (darah arteri). Glukometer POC cenderung menjadi perangkat yang paling banyak digunakan untuk pengukuran dan manajemen glukosa darah di unit perawatan intensif dengan portabilitas, kemudahan penggunaan dan waktu penyelesaian hasil yang cepat. Namun, penting untuk dicatat bahwa alat ini dirancang untuk manajemen glikemik rawat jalan. Terdapat perbedaan substansial antara pasien rawat jalan dan

pasien sakit kritis yang membutuhkan pemantauan status glikemik mereka secara ketat. Edema perifer, hipoksemia, asidosis, hipotensi, hematokrit, hipertrigliseridemia, dan hiperbilirubinemia adalah beberapa dari sejumlah faktor yang mengganggu pengukuran glukosa darah POC pada pasien ICU.^{36,37} Keakuratan perangkat POC ini juga telah dipertanyakan. Sesuai dengan standar yang ditetapkan oleh FDA, 99% POC yang lebih besar dari 70 mg/dL diharuskan berada dalam 10% dari nilai referensi laboratorium pusat dan semua pembacaan yang kurang dari 70 mg/dL harus berada di dalam 7 mg/dL.³⁸ Beberapa glukometer rumah sakit cenderung tidak memenuhi persyaratan ini dan tidak akurat untuk pemantauan dan manajemen glikemik pasien yang sakit kritis.³⁹⁻⁴¹ Pengujian laboratorium pusat, meskipun merupakan standar emas untuk akurasi, tidak praktis dalam pengaturan perawatan kritis karena waktu penyelesaian yang lama. Kadar glukosa darah pada sampel arteri pada penganalisisis gas darah cenderung dikaitkan dengan kesalahan yang lebih sedikit, mendekati standar laboratorium dan dengan kemampuan untuk memberikan hasil yang cepat.⁴²

Saat menggunakan perangkat POC, darah kapiler tampaknya paling tidak akurat dalam mencerminkan status glikemik. Kanji dan rekannya mengevaluasi tiga metode pengukuran glukosa darah yang berbeda [sampel kapiler dengan glukometer, sampel arteri dengan glukometer dan analisis gas darah arteri (BGA)] dan membandingkannya dengan nilai laboratorium pusat pada pasien ICU.⁴⁰ Sekitar 60% hasil yang diambil dari ujung jari kapiler berada dalam rentang kesalahan 20% pada laboratorium pusat. Kesalahan ini tampaknya terlihat jelas pada rentang

hipoglikemik. Penggunaan darah arteri dalam glukometer memberikan hasil yang lebih baik daripada analisis glukometer kapiler, tetapi BGA arteri menghasilkan kesepakatan terbaik dengan nilai laboratorium pusat (glukometer arteri 69,9%, BGA arteri 76,5%, glukometer kapiler 56,8%; $P= 0,039$ dan $P= 0,001$). Selain itu, darah arteri dan kapiler yang dianalisis dalam glukometer tampaknya menunjukkan kadar glukosa darah yang lebih tinggi dari seharusnya. Hal ini menimbulkan tantangan yang signifikan dalam lingkungan klinis dan risiko kejadian hipoglikemik.⁴⁰

Secara keseluruhan, sangat penting untuk memeriksa keakuratan alat pengukur glukosa darah POC secara berkala. Sampel arteri atau vena lebih disarankan daripada sampel kapiler. Sampel arteri dengan penganalisis gas darah lebih diutamakan untuk pemantauan glukosa darah jika memungkinkan.⁴²

Perangkat continuous glucose monitor (CGM) dapat membantu mengenali dan mengobati episode disglukemik secara konsisten pada pasien yang sakit kritis.⁴³ Sensor CGM dapat ditempatkan di dalam area subkutan untuk mengukur konsentrasi glukosa dalam kompartemen cairan interstisial, atau di dalam pembuluh darah untuk mengukur kadar glukosa darah. Sensor intravaskular jarang digunakan karena adanya risiko perdarahan, infeksi, dan trombosis. Perangkat CGM subkutan telah menunjukkan keakuratan dan keandalan pada pasien ICU yang mengalami syok dan menggunakan vasopressor.⁴⁴ Meskipun penggunaan perangkat CGM pada pasien yang sakit kritis belum terbukti meningkatkan kontrol glikemik secara keseluruhan, perangkat ini telah terbukti

mengurangi terjadinya kejadian hipoglikemik.⁴⁵

Ketika mempertimbangkan akurasi dalam CGM, tingkat penyimpangan sensor harus diukur dan diperhitungkan. Hal ini menunjukkan kecenderungan perangkat untuk melaporkan nilai yang semakin keliru karena perubahan sensor atau kondisi pasien di tempat pemasangan dan dapat menutupi tren konsentrasi glukosa yang penting secara klinis.⁴⁶ Sistem kontrol glukosa loop tertutup otomatis dapat memodulasi pengiriman insulin atau dekstrosa berdasarkan pengukuran glukosa dari perangkat CGM tanpa masukan perawat. Sistem loop tertutup ini ketika diimplementasikan dengan baik, telah terbukti dapat mempertahankan kisaran glukosa target untuk durasi yang lebih lama tanpa menyebabkan episode hipoglikemia.⁴⁷ Meskipun ada beberapa bukti yang mendukung penggunaan perangkat CGM di ICU, evaluasi yang lebih ekstensif dalam pengaturan klinis dapat memfasilitasi penggunaan dan penerapannya secara luas.⁴⁶

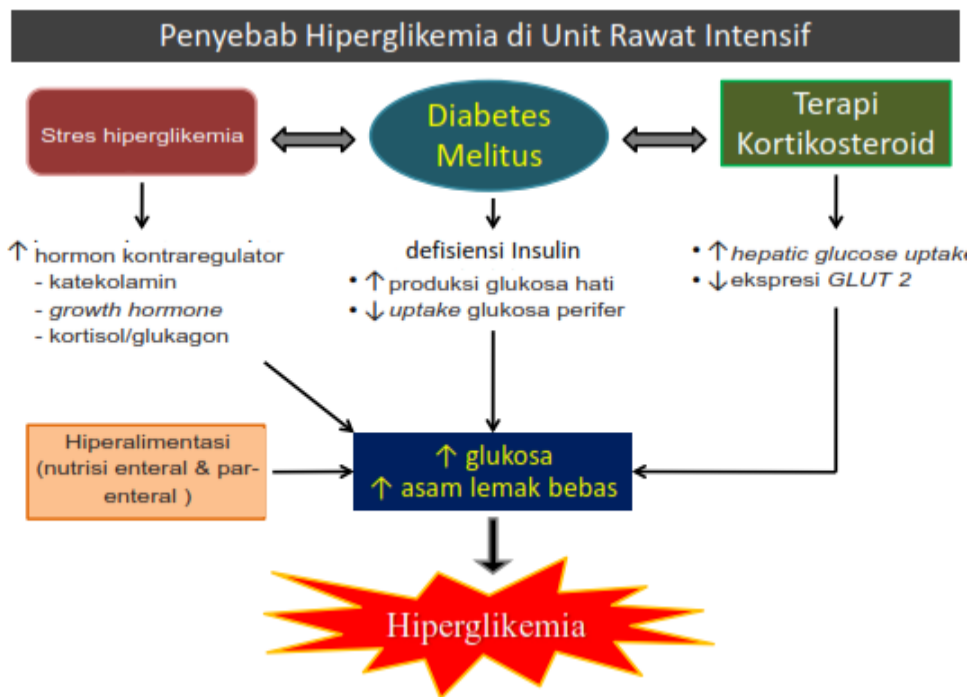
2.6 Penatalaksanaan Hiperglikemia di ICU

Hiperglikemia sering terjadi pada penyakit kritis, bukan hanya pada penderita diabetes tetapi dapat terjadi pada penderita yang tidak mempunyai riwayat diabetes sebelumnya (normoglikemia), keadaan ini disebut hiperglikemia akibat stres. Penatalaksanaan hiperglikemia di ruang rawat intensif sebelumnya kurang mendapatkan perhatian karena dianggap sebagai adaptasi terhadap keadaan kritis. Pendapat ini berubah setelah penelitian yang dilakukan oleh Van den Bergh dkk (2004) menunjukkan bahwa pada penyakit kritis akan terjadi penurunan mortalitas

secara bermakna bila glukosa darah dipertahankan antara 80-110 mg/dl. Setelah penelitian ini dan diikuti oleh banyak penelitian susulan dengan simpulan hampir sama yaitu penyakit kritis disertai hiperglikemia akan meningkatkan angka kejadian infeksi dan kematian.⁴⁸

Penanganan hiperglikemia pada

2.6.1 Prevalensi Hiperglikemia di ICU Pengamatan oleh Deane dan Horowitz menunjukkan setidaknya hampir 30-40% penderita rawat intensif mengalami episode hiperglikemia, 10-15% diantaranya adalah penderita DM yang tidak diketahui sebelumnya.^{49,50} Penelitian NICE-SUGAR menemukan 60% pasien



penyakit kritis sebaiknya menggunakan insulin intravena agar dinamika perubahan glukosa darah lebih mudah diantisipasi. Hingga saat ini belum ada standar baku penggunaan insulin intravena yang divalidasi, walaupun beberapa unit rawat intensif telah membuat protokol insulin dengan metode yang berbeda-beda dari yang relatif sederhana hingga yang rumit untuk diterapkan. Selain itu, saat ini belum ada kesepakatan tentang target glukosa darah yang ideal pada penyakit kritis tertentu dan sangat tergantung dimana penderita tersebut dirawat, misalnya apakah di unit rawat darurat, unit rawat intensif (medikal atau surgikal) atau unit rawat koroner.⁴⁸

during intensive care at least once will experience a glucose level >180 mg/dL, even if they do not have a history of DM previously.^{50,51} Gornik dkk found that during intensive care patients who experience hyperglycemia were actually 17% diagnosed with diabetes mellitus 4-6 weeks after discharge.⁵²

Schemeltz dkk through a retrospective study on 614 surgical patients found 80% experienced hyperglycemia after surgery.⁵³ Similarly, a study in East Timor on patients with acute coronary syndrome found 9.8% cases with stress hyperglycemia and 21% cases with diabetes mellitus that

diketahui sebelumnya.⁵⁴ Banyak faktor berperan terhadap terjadinya hiperglikemia di unit rawat intensif, seperti adanya stres metabolik berat, nutrisi

2.6.2 Rasionalisasi Penatalaksanaan Hiperglikemia pada Penyakit Kritis

Dilakukan penelitian hiperglikemia di unit rawat intensif melibatkan kasus bedah (n=676), medikal (n=1856) dan trauma (n=134) dimana peneliti ini mempertahankan glukosa darah <124 mg/dL kemudian dilakukan perbandingan luaran antara penderita diabetes dan nondiabetes. Hasilnya menunjukkan mortalitas lebih rendah pada kelompok nondiabetes tetapi menariknya, mortalitas nondiabetes rata-rata mempunyai nilai ambang hiperglikemia lebih rendah.⁵⁵ Capes dkk melaporkan bahwa hiperglikemia akibat stres pada nondiabetes mempunyai risiko mortalitas 3,9 kali lebih besar akibat infark miokard akut dibanding nondiabetes normoglikemia.⁵⁶

Capes S dkk melakukan metaanalisis pada penderita pasca stroke yang mengalami hiperglikemia, kemudian dibandingkan diabetes dan nondiabetes dengan melihat proses recovery fungsional dan mortalitas. Penderita nondiabetes memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibanding dengan pasien diabetes [relative risk = 3,07 (95% CI, 2,50 to 3,79) vs 1,30 (95% CI, 0,49 to 3,43)], selain itu penderita stroke dengan kadar glukosa darah >121-140 mg/dL dan tidak mempunyai riwayat diabetes mempunyai risiko lebih besar terhadap gangguan proses recovery fungsional.⁵⁷

Penelitian DIGAMI I (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion- in Acute Myocardial Infarction I) melibatkan 620

enteral dan parenteral, serta obat-obatan yang dapat meningkatkan glukosa darah dan sangat tergantung pada adanya penyakit dasar DM sebelumnya.

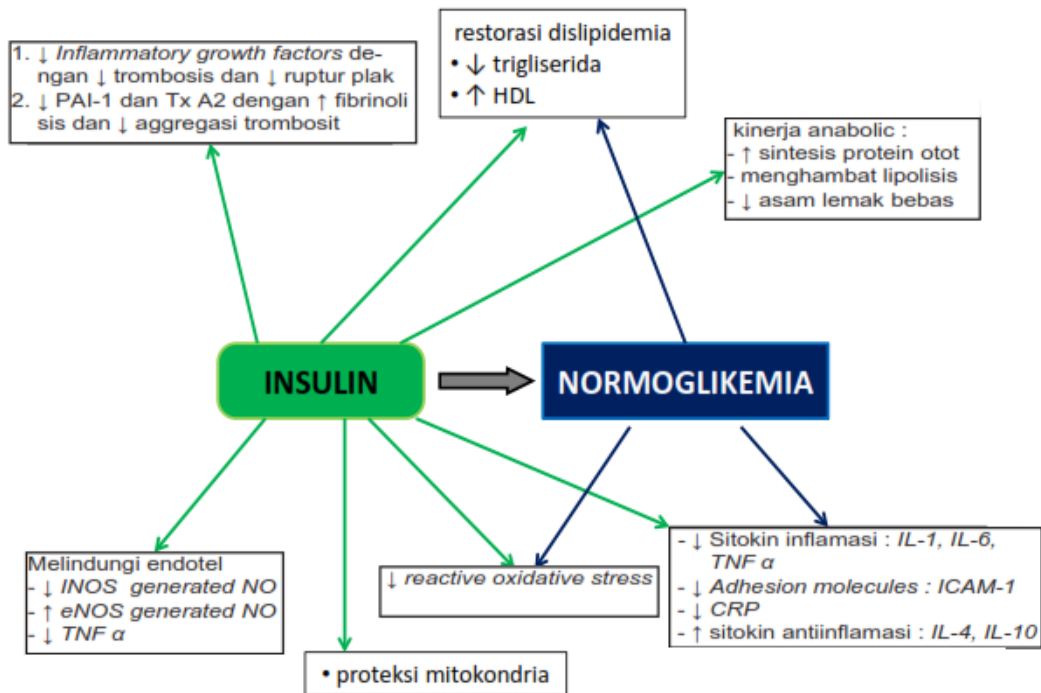
penderita, dalam pengawasan 24 jam pertama didapatkan penurunan bermakna rerata kadar glukosa darah pada kelompok glukosa-insulin (272,2 ±73,8 sampai dengan 172,8±59,4 mg/dL) dibanding kelompok dengan penanganan secara konvensional atau kontrol (282,6±75,6 sampai dengan 210,6 ±73,8 mg/dL, p<0,0001). Hasil penelitian ini membuktikan penurunan mortalitas secara bermakna pada kelompok glukosa-insulin dibanding kontrol (18,6% vs 26,1%; p=0,027).⁵⁸

Furnary dkk melakukan penelitian prospektif melibatkan 2467 kasus diabetes melitus yang dilakukan operasi jantung terbuka. Dua jam pasca operasi dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah, penderita dibagi dalam 2 kelompok yaitu mempertahankan glukosa darah < 200 mg/dl dengan: Sliding Scale Intermittent Insulin Subcutaneus (SSIS) atau Infus Insulin Kontinyu (IIK). Hasil didapatkan pada infus insulin kontinyu pasca operasi angka kejadian infeksi luka pada sternum sangat berkurang (IIK 0,8% vs SSIS 2,0%; p=0,01). Selain itu pada kelompok IIK kebutuhan akan transfusi sel darah merah (p=0,001), kebutuhan inotropik >48 jam (p=0,004), lama rawat inap (p=0,0001) dan mortalitas (p=0,03) lebih rendah dibanding kelompok SSIS.⁵⁹ Systematic review dan metaanalisis dilakukan oleh Kramer dkk pada kelompok penderita neurokritis, dimana target penanganan glukosa darah dibagi dua kelompok penanganan intensif (70-140 mg/dL) atau konvensional (<140-300 mg/dL). Hasil analisa menunjukkan bahwa untuk kelompok neurokritis

penanganan glukosa darah intensif tidak menurunkan mortalitas tetapi meningkatkan risiko hipoglikemia, sebaliknya apabila ditangani secara konvensional (>180 mg/dL) memberikan perlambatan masa penyembuhan fungsional. Penelitian ini merekomendasikan kadar glukosa darah untuk penderita neurokritis berkisar 140-180 mg/dL.⁶⁰

Algoritme pencegahan, pengenalan, dan pengobatan hipoglikemia harus disertakan dalam protokol titrasi insulin.⁶¹ Protokol harus bersifat deskriptif dengan interval untuk pemeriksaan glukosa, perangkat yang digunakan, lokasi pengambilan sampel, dll. Setelah dikembangkan, tim ICU harus dilatih dan dibiasakan dengan protokol tersebut.

Ketika pasien siap untuk dialihkan ke



2.6.3 Manajemen Hiperglikemia di ICU

Terapi infus insulin berkelanjutan merupakan terapi pilihan pada pasien ICU dengan hiperglikemia. Infus insulin dimulai untuk hiperglikemia persisten lebih dari 180 mg/dL (10 mmol/L). Setelah dimulai, infus dititrasi untuk mempertahankan kadar glukosa darah antara 140-180 mg/dL (7,8-10 mmol/L). Tujuan utamanya adalah untuk mempertahankan kontrol glikemik moderat sekaligus mencegah terjadinya hipoglikemia.²⁷ Algoritme yang tervalidasi untuk titrasi infus insulin sangat penting untuk meminimalkan efek samping, hipoglikemia, dan variabilitas glukosa.

insulin subkutan dari infus insulin, sebelum dipindahkan dari ICU, pasien harus menerima dosis insulin subkutan 2-4 jam sebelum penghentian insulin intravena. Meskipun praktiknya bervariasi, penggunaan 50%-70% dari kebutuhan infus insulin 24 jam merupakan titik awal yang aman untuk mencapai target kadar glukosa.⁶² Jumlah rata-rata insulin yang diinfuskan selama 12 jam sebelumnya dapat membantu menghitung kebutuhan insulin harian, yang dapat diberikan sebagai dosis basal.

Secara umum, agen antihiperglikemik oral (OHA) tidak direkomendasikan untuk kontrol glikemik

pada pasien rawat inap. Namun demikian, tidak jarang pasien menggunakan OHA sebelum masuk ICU. Dampak dari OHA yang lebih baru, khususnya penghambat SGLT2 terhadap perjalanan klinis pasien perlu diperhatikan.¹⁴

2.6.4 Intensive Insulin Therapy (IIT) dan Tight Glycemic Control (TGC)

Target glikemik untuk pasien yang sakit kritis telah bergeser dari waktu ke waktu berdasarkan sejumlah penelitian yang membandingkan terapi insulin intensif (IIT) dengan manajemen glukosa konvensional selama dua dekade terakhir. Strategi dan target untuk kontrol glikemik pada pasien yang sakit kritis bervariasi sebelum awal tahun 2000-an. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh van den Berghe dkk pada tahun 2001, yang sering disebut sebagai penelitian Leuven I, mengacak 1548 pasien bedah, untuk mendapatkan terapi insulin intensif [80-100 mg/dL (4,4-5,5 mmol/L)] atau manajemen glukosa konvensional [180-200 mg/dL (10-11,1 mmol/L)]. Pada pasien yang menerima IIT, tercatat penurunan yang signifikan dalam kematian ICU (-42%) dan kematian di rumah sakit (-34%) di samping penurunan polineuropati penyakit kritis (-44%), infeksi aliran darah (-46%), dan kebutuhan penggantian ginjal (pengurangan risiko 41%). 39 pasien pada kelompok IIT dan 6 pasien pada kelompok pengobatan konvensional memiliki glukosa darah yang terdokumentasi <40 mg/dL yang menunjukkan adanya kecenderungan terhadap kejadian hipoglikemik pada kelompok IIT.² Namun, hasil dari studi single center ini dibatasi oleh inklusi sebagian besar pasien pasca bedah dan kelompok penelitian lain tidak dapat mereproduksi hasil dengan menggunakan

protokol penelitian yang serupa.⁶³⁻⁶⁵ Dengan harapan dapat mereplikasi hasil penelitian sebelumnya pada pasien non-bedah, tim Leuven menguji coba protokol serupa pada pasien ICU medis, yang sering disebut sebagai penelitian Leuven II. Meskipun tidak ada manfaat mortalitas di rumah sakit yang terlihat, mereka mencatat penurunan morbiditas yang signifikan dengan IIT pada pasien-pasien ini. Pasien pada kelompok IIT dipulangkan lebih awal dari ICU dan dari rumah sakit, mengalami penurunan kejadian cedera ginjal akut baru, dan wean-off lebih awal dari ventilasi mekanis dibandingkan pasien pada kelompok konvensional. Namun, sekali lagi, mereka melihat kemungkinan hipoglikemia yang lebih tinggi pada pasien dalam kelompok IIT.⁶⁶ Pada tahun 2008, sebuah uji coba multisenter di Jerman terhadap 537 pasien mengevaluasi dampak dari IIT konvensional dan IIT pada pasien ICU dengan sepsis berat atau syok septik. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam mortalitas 28 hari antara kedua kelompok. Namun, mereka menemukan insiden hipoglikemia berat (glukosa darah <40 mg/dL) yang secara signifikan lebih tinggi dan efek samping yang serius pada kelompok IIT dibandingkan dengan kelompok konvensional, sehingga uji coba dihentikan lebih awal.⁶³ Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) mengacak 6104 pasien yang sakit kritis untuk mendapatkan terapi insulin intensif [81-108 mg/dL (4,5-6 mmol/L)] atau strategi manajemen glukosa moderat [kurang dari 180 mg/dL (10 mmol/L)]. Mereka menemukan peningkatan mortalitas yang signifikan meskipun telah dilakukan penyesuaian terhadap tingkat

keparahan penyakit dan hipoglikemia berat pada kelompok IIT. Terlebih lagi, mereka mencatat kejadian hipoglikemia berat (glukosa darah <40 mg/dL) yang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok IIT dibandingkan dengan manajemen konvensional. Temuan dari penelitian ini mendukung manajemen glikemik perioperatif dan perawatan kritis modern.⁵¹ Pada tahun 2017, sebuah meta-analisis dari tiga puluh enam uji coba acak (17.996 pasien) mengkonfirmasi kurangnya manfaat mortalitas dan peningkatan 5 kali lipat dalam risiko hipoglikemia pada pasien yang menggunakan terapi insulin intensif vs strategi manajemen glukosa moderat atau konvensional.⁶⁷ Meskipun banyak bukti yang menunjukkan bahaya terapi insulin intensif, pertanyaan yang menarik untuk ditanyakan adalah dampak dari penelitian ini terhadap manajemen glikemik klinis pada pasien yang sakit kritis. Niven dkk., dalam sebuah analisis terhadap 35.344 pasien dewasa yang dirawat di 113 ICU dari tahun 2001 hingga 2012, mencatat bahwa sebelum Leuven 1, sekitar 40% pasien ICU mengalami hiperglikemik. Setelah Leuven 1, yang menunjukkan manfaat bagi IIT, mereka melihat penurunan yang signifikan dalam hiperglikemia dan peningkatan glukosa ketat dan hipoglikemia. Menariknya, setelah publikasi NICE-SUGAR, yang menunjukkan bahwa IIT tidak hanya tidak efektif tetapi juga berbahaya, mereka tidak mencatat adanya perubahan dalam kontrol glukosa yang ketat atau hiperglikemia.⁶⁸ Studi ini menyoroti tantangan untuk tidak mengadopsi protokol yang telah diterapkan, bahkan ketika ada bukti substansial yang mendukung perubahan tersebut. Penting bagi institusi untuk mengevaluasi, mengimplementasikan dan

mempromosikan protokol dan strategi berdasarkan bukti terbaru untuk perawatan pasien yang optimal, yang dalam hal manajemen glikemik pasien yang sakit kritis adalah beralih dari IIT ke strategi yang lebih moderat.¹⁴

2.6.5 Algoritma Pemberian Insulin

Algoritma berikut ini tidak ditujukan kepada individu dengan DM tipe 1, ketoasidosis diabetik, maupun status hiperglikemia hiperosmolar. Target capaian untuk kontrol glikemik adalah 80-140 mg/dL.

a. Drip standard 100 unit/100 mL NaCl 0,9%

Insulin IV yang diterima meliputi regular, aspart, dan glulisine

b. Mulai terapi insulin IV ketika glukosa darah di atas range target. Infus insulin harus dihentikan ketika:

1) Pasien tidak memiliki riwayat diabetes dan menerima <1 unit/jam

2) Pasien menerima dosis SC basal pertama + dosis bridging fast analog

c. Dosis bolus dan kecepatan infus awal: bagi kadar glukosa awal dengan 100 kemudian dibulatkan ke poin 0,5 terdekat untuk bolus dan kecepatan infus awal.

Contoh: kadar glukosa awal = 326 mg/dL → $326/100 = 3.26 \approx 3.5$ → bolus IV 3.5 unit + mulai infus 3.5 unit/jam

d. Cairan intravena

Sebagian besar pasien akan membutuhkan 5-10 g glukosa per jam → D5W atau D5W1/2NS sebesar 100-200 mL/jam atau equivalennya.

e. Mengatur infusion:

- **Algoritma 1:** mulai dari sini untuk sebagian pasien

- **Algoritma 2:** untuk pasien yang tidak dapat terkontrol dengan Algoritma 1, atau mulai dari sini jika menjalani CABG, transplantasi organ solid atau sel islet, menerima glukokortikoid, atau pasien dengan diabetes yang menerima insulin >80 unit/hari sebagai pasien rawat jalan.
 - **Algoritma 3:** untuk pasien yang tidak dapat terkontrol dengan Algoritma 2. Tidak ada pasien yang mulai dari sini tanpa perizinan dari bagian endokrin.
 - **Algoritma 4:** untuk pasien yang tidak dapat terkontrol dengan Algoritma 3. Tidak ada pasien yang mulai dari sini.
- f. **Berpindah atau berganti algoritma.**
- **Berpindah ke algoritma lebih tinggi:** ketika glukosa bertahan di luar *range* target setelah titrasi insulin.
 - **Berpindah ke algoritma lebih rendah:** ketika glukosa <70 mg/dL x 2 atau menurun >60 mg/dL dalam satu jam.
- g. **Pengawasan pasien:**
- Pemeriksaan laboratorium darah vena tiap jam sampai glukosa <450 mg/dL; kemudian glukosa kapiler (*finger sticks*) tiap satu jam sampai glukosa mencapai *range* sasaran selama 4 jam; kemudian tiap 2 jam selama 4 jam; jika stabil, kurangi pengawasan menjadi tiap 4 jam.

Algorithm 1		Algorithm 2		Algorithm 3		Algorithm 4	
Glucose	units/h	Glucose	units/h	Glucose	units/h	Glucose	units/h
<60 = Hypoglycemia (See #8 for treatment)							
<70	Off	<70	Off	<70	Off	<70	Off
70–109	0.2	70–109	0.5	70–109	1	70–109	1.5
110–119	0.5	110–119	1	110–119	2	110–119	3
120–149	1	120–149	1.5	120–149	3	120–149	5
150–179	1.5	150–179	2	150–179	4	150–179	7
180–209	2	180–209	3	180–209	5	180–209	9
210–239	2	210–239	4	210–239	6	210–239	12
240–269	3	240–269	5	240–269	8	240–269	16
270–299	3	270–299	6	270–299	10	270–299	20
300–329	4	300–329	7	300–329	12	300–329	24
330–359	4	330–359	8	330–359	14	330–359	28
>360	6	>360	12	>360	16	>360	32

- Pengawasan per jam diindikasikan untuk pasien sakit kritis bahkan jika dengan glukosa yang stabil.
- Pada pasien hipotensi (BP <80/60), glukosa kapiler mungkin tidak akurat → ambil sampel darah vena untuk menentukan glukosa darah.
- Jika salah satu dari klinis berikut terjadi, sementara lakukan kembali pengawasan glukosa per jam, sampai glukosa stabil kembali (2-3 kali hasil dalam *range* target):
 - Perubahan apa pun terkait kecepatan titrasi insulin
 - Perubahan signifikan pada kondisi klinis

- Memulai atau menghentikan terapi vasopressor atau steroid
 - Memulai atau menghentikan dialisis
 - Memulai, menghentikan, atau mengubah kecepatan TPN, PPN, atau *tube feedings*
- h. Penanganan hipoglikemia (glukosa <60 mg/dL)
- Hentikan drip insulin dan
 - Berikan D50W IV → glukosa 40-60 mg/dL = 12.5 g (1/2 amp)
- glukosa <40 mg/dL = 25.g (1 amp)
- Cek ulang glukosa setiap 15-30 menit dan ulangi D50W IV seperti di atas. Mulai ulang drip insulin satu algoritma di bawah algoritma sebelumnya ketika glukosa >80 mg/dL selama dua kali.
- i. Informasikan dokter
- Untuk pasien yang tidak responsif terhadap Algoritma 1 atau 2
 - Pada hipoglikemia yang belum ditangani setelah pemberian D50W IV dan penghentian drip insulin
- j. Transisi insulin IV menjadi insulin SC menggunakan Metode Basal-Analog

2.6.6 Ketoasidosis Diabetik Euglikemik

Euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) pada awalnya dideskripsikan pada tahun 1973 saat meneliti DKA, ketika subkelompok pasien datang dengan kadar glikemik normal dan ketoasidosis.⁶⁹ Sebagian besar pasien yang didiagnosis dengan EDKA tampaknya memiliki kadar

glukosa kurang dari 250 mg/dL, pH darah kurang dari 7,3, peningkatan anion gap, dan ketonemia. Patofisiologi yang mendasari tampaknya adalah berkurangnya ketersediaan glukosa, ketidakseimbangan antara insulin dan glukagon, defisiensi relatif insulin, dan resistensi insulin berat yang mengakibatkan lipolisis dan ketosis.⁷⁰ Secara keseluruhan, situasi klinis seperti kelaparan, status NPO pasca-operasi, kehamilan, penyakit hati, kronis atau penggunaan inhibitor sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) dapat menyebabkan EDKA karena berkurangnya ketersediaan glukosa, berkurangnya insulin, dan peningkatan sekresi hormon regulator.^{69,70}

Penghambat SGLT2 seperti canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin digunakan untuk pengobatan DM dan telah menunjukkan kemanjuran dalam pengurangan glukosa serum, HbA1C, tekanan darah, dan berat badan. Namun, obat-obatan ini mengurangi eliminasi keton, meningkatkan glikosuria, mengurangi ketersediaan substrat glukosa, dan menginduksi hipovolemia, sehingga meningkatkan risiko EDKA.⁷⁰

Setelah diagnosis EDKA ditegakkan, penatalaksanaan dimulai dengan resusitasi cairan yang seimbang. Inti dari penatalaksanaan ini adalah inisiasi infus insulin yang tepat waktu untuk mengisi kembali defisit dan mengatasi ketoasidosis sambil mencegah hipoglikemia, dengan infus dekstrosa secara bersamaan. Kadar kalium serum dipantau dan dikoreksi. Bila dikenali pada waktu yang tepat, sebagian besar pasien dengan EDKA dapat pulih dengan baik. Indeks kecurigaan yang tinggi pada

pasien yang menggunakan penghambat SGLT₂, dan datang ke ICU, membantu menegakkan diagnosis yang tepat waktu.⁷⁰

2.7 Penatalaksanaan Hipoglikemia di ICU

Sama seperti hiperglikemia, hipoglikemia dikaitkan dengan luaran yang buruk dan peningkatan biaya perawatan kesehatan. Ketidakseimbangan antara produksi dan penggunaan glukosa, kelebihan insulin relatif atau absolut, komorbiditas yang berat (insufisiensi hati, ginjal atau adrenal), atau human error sering kali menjadi penyebab hipoglikemia di ICU.⁷¹ Glukosa adalah substrat penting bagi otak. Nukleus kaudatus, subiculum, hipokampus, dan permukaan korteks tampaknya paling rentan terhadap hipoglikemia.^{72,73} Hipoglikemia menyebabkan kegagalan fungsi otak dan gejala neuroglikopenik dan jika terjadi terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat dipulihkan. Meskipun jantung secara dominan menggunakan asam lemak sebagai substrat energi, selama kondisi iskemia dan hipoksia, jantung cenderung mengandalkan glukosa. Akibatnya, hipoglikemia dapat menyebabkan aritmia sinus, atrium dan ventrikel.⁷¹

2.7.1 Diagnosis dan Mendeteksi Hipoglikemia

Kategori hipoglikemia yang disahkan oleh ADA adalah sebagai berikut⁷⁴: (1) Derajat 1 - Glukosa <70 mg/dL (3,9 mmol/L) dan ≥ 54 mg/dL (3,0 mmol/L); (2) Derajat 2 - Glukosa <54 mg/dL (3,0 mmol/L); dan (3) Derajat 3 - Kejadian berat berupa perubahan status mental atau fisik yang memerlukan bantuan dari orang lain untuk pengobatan

hipoglikemia.

Gejala neuroglikopenik cenderung muncul ketika glukosa darah kurang dari 54 mg/dL. Bahkan tanpa gejala klinis, kadar glukosa darah <70 mg/dL dianggap signifikan pada pasien yang sakit kritis dan dikaitkan dengan hasil yang merugikan.⁷⁵ Sebagian besar penelitian yang melihat dampak hipoglikemia terhadap hasil pengobatan mendefinisikan hipoglikemia berat sebagai kadar glukosa darah kurang dari 40 mg/dL. Hipoglikemia dapat sulit didiagnosis pada pasien yang sakit kritis karena pelemahan respons simpatoadrenal dan gejala neuroglikopenik dapat berkurang pada pasien-pasien ini.⁷¹ Setiap perubahan neurologis yang tiba-tiba pada pasien ICU harus mengindikasikan pemeriksaan glukosa darah. Algoritme infus yang kuat, indeks kecurigaan yang tinggi, dan pemantauan kadar glukosa darah yang ketat, untuk pengenalan dan pengobatan hipoglikemia yang cepat adalah sangat penting pada pasien berisiko tinggi dan semua pasien yang menggunakan terapi insulin.

2.7.2 Prevalensi dan Implikasi Hipoglikemia

Sebuah penelitian prospektif yang melihat hubungan antara beberapa parameter glikemik dan hasil klinis pada pasien yang sakit kritis, menemukan hubungan independen antara hipoglikemia dengan mortalitas [HR 1.68 (1.16-2.44) P = 0.006].¹⁹ Penelitian tersebut menemukan bahwa satu episode hipoglikemia meningkatkan risiko kematian dua kali lipat dan meningkatkan tiga kali lipat kebutuhan akan renal replacement therapy dan terjadinya syok. Analisis post-hoc dari uji coba NICE-

SUGAR mengevaluasi hubungan antara hipoglikemia dan kematian. Dari 6026 pasien, 45% mengalami hipoglikemia sedang (41-70 mg/dL) dan 3,7% mengalami hipoglikemia berat (<40 mg/dL). Jika dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami hipoglikemia, HR yang disesuaikan untuk kematian adalah 1,41 (1,21-1,62; $P < 0,001$) dan 2,10 (1,59-2,77; $P < 0,001$) pada pasien yang mengalami hipoglikemia sedang dan berat. Hipoglikemia sedang dikaitkan dengan peningkatan 40% dalam risiko kematian yang disesuaikan, sementara terjadinya hipoglikemia berat meningkatkan risiko tersebut hingga dua kali lipat.⁷⁵ Menariknya, 82,4% pasien yang mengalami hipoglikemia sedang dan 93,3% pasien yang mengalami hipoglikemia berat berada dalam kelompok yang menerima terapi insulin intensif. Ketika mengevaluasi dampak hipoglikemia terhadap hasil pada pasien yang sakit kritis, Egi dkk mencatat bahwa sekitar 22,4% dari semua pasien yang masuk ICU mengalami setidaknya satu episode hipoglikemia (<81 mg/dL). Pasien-pasien ini mengalami risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami hipoglikemia (36,6% vs 19,7%; $P < 0,001$). Meskipun angka kematian meningkat seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan hipoglikemia, terjadinya hipoglikemia ringan (72-81 mg/dL) memberikan risiko kematian yang lebih tinggi [odds ratio 1.42 (1.12-1.80); $P = 0.004$]. Ada banyak bukti yang menunjukkan bahwa hipoglikemia tidak hanya tidak diinginkan tetapi juga berbahaya. Faktanya, semua upaya kami dalam pengelolaan hiperglikemia di ICU diarahkan untuk mencegah hipoglikemia

dengan menargetkan kontrol glikemik moderat.⁷⁶

2.7.3 Faktor Risiko Hipoglikemia

Sebuah basis data retrospektif terhadap 102 pasien ICU dewasa mengidentifikasi tingkat keparahan penyakit, syok septik, ventilasi mekanis, DM, dan terapi insulin intensif sebagai faktor risiko independen terhadap perkembangan hipoglikemia berat di ICU.⁷⁷ Hemofiltrasi vena yang terus menerus menggunakan cairan substitusi bikarbonat, kebutuhan akan dukungan inotropik, dan penurunan nutrisi tanpa penyesuaian infus insulin juga cenderung dikaitkan dengan hipoglikemia pada pasien yang sakit kritis.⁷⁸

2.7.4 Manajemen Hipoglikemia

Setelah hipoglikemia diidentifikasi, terapi dimulai berdasarkan tingkat gejala neuroglukopenik. Suplementasi glukosa diberikan secara oral untuk pasien dengan gejala ringan hingga sedang. Bagi mereka yang tidak dapat mengonsumsi glukosa oral, 25 g dekstrosa 50% diberikan secara intravena sebagai dosis awal dan diulangi sesuai kebutuhan. Jika hipoglikemia bersifat refrakter, glukagon 1 mg diberikan sebagai dosis intravena atau subkutan. Setelah hipoglikemia diobati, langkah yang paling penting adalah evaluasi penyebab hipoglikemia untuk mencegah kekambuhan. Berbagai faktor yang perlu dinilai pada setiap pasien yang mengalami hipoglikemia di ICU meliputi dosis dan waktu pemberian insulin atau terapi antihiperglikemik lainnya, gangguan/perubahan nutrisi, dan potensi human error.¹⁴

Kesimpulan

Diabetes melitus, baik yang terdiagnosis maupun yang tidak terdiagnosis serta hiperglikemia akibat stres dikaitkan dengan luaran yang buruk di ICU. Saat ini kontrol glukosa darah terlalu ketat bukan merupakan standar baku tetapi diharapkan pada penyakit kritis kadar glukosa darah dipertahankan antara 140-180 mg/dL. Infus insulin adalah terapi farmakologis yang direkomendasikan untuk pasien yang sakit kritis dengan hiperglikemia agar dinamika perubahan glukosa darah lebih mudah diantisipasi. Satu-satunya tujuan terpenting dalam pengelolaan hiperglikemia di ICU adalah pencegahan hipoglikemia, sehingga kondisi tersebut harus dapat dideteksi sedini mungkin melalui pemantauan kadar glukosa darah berulang. Algoritme infus insulin dan strategi pemantauan glukosa harus diarahkan pada pencegahan dan pengenalan hipoglikemia secara cepat, dengan tetap menargetkan kontrol glikemik moderat.

Daftar Pustaka

1. Lu M, Zuo Y, Guo J, Wen X, Kang Y. Continuous glucose monitoring system can improve the quality of glucose control and glucose variability compared with point-of-care measurement in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12138.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov;345(19):1359–67.
3. Van den Berghe G. What's new in glucose control in the ICU? *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):823–5.
4. Preiser JC, Chase JG, Hovorka R, Joseph JI, Krinsley JS, De Block C, et al. Glucose Control in the ICU: A Continuing Story. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Nov;10(6):1372–81.
5. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Rogiers P, Jorens P, Van Gaal L. Glucose control and use of continuous glucose monitoring in the intensive care unit: a critical review. *Curr Diabetes Rev*. 2008 Aug;4(3):234–44.
6. Lleva RR, Thomas P, Bozzo JE, Hendrickson KC, Inzucchi SE. Using the glucometrics website to benchmark ICU glucose control before and after the NICE-SUGAR study. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Sep;8(5):918–22.
7. Bersoux S, Cook CB, Kongable GL, Shu J. RETROSPECTIVE STUDY OF GLYCEMIC CONTROL FOLLOWING TRANSITION FROM THE INTENSIVE CARE UNIT IN A NATIONAL SAMPLE OF U.S. HOSPITALS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015 Sep;21(9):986–92.
8. Dodson CH, Simpson J, Feinstein D. Glycemic control in a medical intensive care setting: revision of an intensive care unit nurse-driven hyperglycemia protocol. *Crit Care Nurs Q*. 2014;37(2):170–81.
9. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003 Dec;78(12):1471–8.
10. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013 Mar;17(2):R37.
11. Jamaludin UK, M Suhaimi F, Abdul Razak NN, Md Ralib A, Mat Nor MB, Pretty CG,

- et al. Performance of Stochastic Targeted Blood Glucose Control Protocol by virtual trials in the Malaysian intensive care unit. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018 Aug;162:149–55.
12. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1769–76.
 13. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008 Nov;36(11):3008–13.
 14. Sreedharan R, Martini A, Das G, Aftab N, Khanna S, Ruetzler K. Clinical challenges of glycemic control in the intensive care unit: A narrative review. *World J Clin Cases.* 2022;10(31):11260.
 15. CDC National Diabetes Statistics Report. Diabetes [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html?ACSTrackingID=DM72996&ACSTrackingLabel=New Report Shares Latest Diabetes Stats &deliveryName=DM72996>
 16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan;45(Suppl 1):S17–38.
 17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan;45(Suppl 1):S244–53.
 18. Kompoti M, Michalia M, Salma V, Diogou E, Lakoumenta A, Clouva-Molyvdas PM. Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: clinical implications and prognostic relevance. *J Crit Care.* 2015 Feb;30(1):150–5.
 19. Bellaver P, Schaeffer AF, Dullius DP, Viana M V, Leitão CB, Rech TH. Association of multiple glycemic parameters at intensive care unit admission with mortality and clinical outcomes in critically ill patients. *Sci Rep.* 2019 Dec;9(1):18498.
 20. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet (London, England).* 2009 May;373(9677):1798–807.
 21. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(3):227–35.
 22. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):978–82.
 23. Gupta S, Jain U, Chauhan N. Laboratory diagnosis of HbA1c: a review. *J Nanomed Res.* 2017;5(4):120.
 24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet (London, England).* 1998 Sep;352(9131):837–53.
 25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S11-61.
 26. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008

- Aug;31(8):1473–8.
27. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1119–31.
 28. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3251–76.
 29. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb;87(2):663–9.
 30. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1665–72.
 31. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, Fitzgerald C, Bliss C, Cabral H. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Ann Surg*. 2011 Sep;254(3):454–8.
 32. Krinsley JS. Glycemic control in the critically ill - 3 domains and diabetic status means one size does not fit all! *Crit Care*. 2013 Apr;17(2):131.
 33. Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaar SE, Hermanides J, Hoekstra JBL, et al. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013 Mar;17(2):R52.
 34. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):105–11.
 35. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):244–52.
 36. Rapsang AG, Devajit CS. Blood sugar control in the intensive care unit: time to relook. *South African J Anaesth Analg*. 2014;20(4):185–9.
 37. Van Herpe T, Mesotten D. Blood glucose measurements in critically ill patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jan;6(1):22–8.
 38. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2017 Mar;126(3):547–60.
 39. Hoedemaekers CWE, Klein Gunnewiek JMT, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):3062–6.
 40. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2778–85.
 41. Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care*. 2013 Jun;17(3):229.

42. Eerdeken GJ, Rex S, Mesotten D. Accuracy of Blood Glucose Measurement and Blood Glucose Targets. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 May;14(3):553–9.
43. Oliver NS, Toumazou C, Cass AEG, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med*. 2009 Mar;26(3):197–210.
44. Holzinger U, Warszawaska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PGH, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1383–9.
45. Holzinger U, Warszawaska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):467–72.
46. Kinsley JS, Chase JG, Gunst J, Martensson J, Schultz MJ, Taccone FS, et al. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit Care*. 2017 Jul;21(1):197.
47. Leelarathna L, English SW, Thabit H, Caldwell K, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2013 Jul;17(4):R159.
48. PERKENI, PERDICI, PERDOSSI, PERKI. *Hiperglikemia di Ruang Rawat Intensif*. Jakarta: PERDICI; 2018.
49. Deane AM, Horowitz M. Dysglycaemia in the critically ill - significance and management. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):792–801.
50. Mukherjee JJ, Chatterjee PS, Saikia M, Muruganathan A, Das AK. Consensus recommendations for the management of hyperglycaemia in critically ill patients in the Indian setting. *J Assoc Physicians India*. 2014 Jul;62(7 Suppl):16–25.
51. Finfer S, Chittock DR, Su SYS, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(13):1283–97.
52. Gornik I, Vujaklija-Brajkovic A, Renar IP, Gasparovic V. A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Crit Care*. 2010;14(4):R130.
53. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):823–8.
54. Abdullatef WK, Al-Aqeedi RF, Dabdoob W, Hajar HA, Bener A, Gehani AA. Prevalence of unrecognized diabetes mellitus in patients admitted with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2013 Jan;64(1):26–30.
55. Kinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(4):317–25.
56. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet (London, England)*. 2000 Mar;355(9206):773–8.
57. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P,

- Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001 Oct;32(10):2426–32.
58. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):57–65.
59. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2004;10 Suppl 2:21–33.
60. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Oct;16(5):R203.
61. Braithwaite SS, Bavda DB, Idrees T, Qureshi F, Soetan OT. Hypoglycemia Reduction Strategies in the ICU. *Curr Diab Rep*. 2017 Nov;17(12):133.
62. Doolin MK, Walroth TA, Harris SA, Whitten JA, Fritschle-Hilliard AC. Transition From Intravenous to Subcutaneous Insulin in Critically Ill Adults. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Jul;10(4):932–8.
63. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan;358(2):125–39.
64. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1738–48.
65. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan;303(4):341–8.
66. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006 Feb;354(5):449–61.
67. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017 Jan;43(1):1–15.
68. Niven DJ, Rubinfeld GD, Kramer AA, Stelfox HT. Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):801–9.
69. Somagutta MR, Agadi K, Hange N, Jain MS, Batti E, Emuze BO, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Focused Review of Pathophysiology, Risk Factors, and Triggers. *Cureus*. 2021 Mar;13(3):e13665.
70. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun;44:157–60.
71. Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Nov;3(6):1242–9.
72. Auer RN, Olsson Y, Siesjö BK.

- Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time: a quantitative study. *Diabetes*. 1984 Nov;33(11):1090–8.
73. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol*. 1989;8(2):63–8.
74. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45(Suppl 1):S83–96.
75. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(12):1108–18.
76. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3):217–24.
77. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2262–7.
78. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):96–101.



This work is licensed under a **Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 International**