

TATALAKSANA PASIEN DENGAN HIPERGLIKEMIA DI RUMAH SAKIT

**PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA
PERKENI**

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang No. 28 Tahun 2014

Tatalaksana Pasien dengan Hiperglikemia di Rumah Sakit

Disusun oleh:

Tim Penyusun Tatalaksana Pasien dengan Hiperglikemia di Rumah Sakit

Penerbit: PB PERKENI

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

© 2022 Program dilaksanakan tanpa ada '*conflict of interest*' dan intervensi dari pihak manapun, baik terhadap materi ilmiah maupun aktivitasnya.

Cetak pertama: Juni 2022

ISBN: 978-623-98963-0-0



TIM PENYUSUN
TATALAKSANA PASIEN DENGAN
HIPERGLIKEMIA DI RUMAH SAKIT

Ketua

Prof. DR. Dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD

Anggota

Prof. DR. Dr. Achmad Rudijanto, SpPD, K-EMD

DR. Dr. Fatimah Eliana, SpPD-KEMD

DR. Dr. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD

DR. Dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD, K-EMD

DR. Dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD

Dr. Rulli Rosandi, SpPD-KEMD

DR. Dr. Sony Wibisono, SpPD, K-EMD

PENERBIT

PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA
PERKENI

KATA PENGANTAR

Diabetes merupakan penyakit yang sifatnya progresif, mekanismenya kompleks, tidak mudah diobati, dan menyebabkan berbagai komplikasi baik akut atau kronik, baik vaskuler maupun non-vaskuler. Diperlukan strategi penatalaksanaan yang tepat dalam mengendalikan gula darah pada diabetes dan juga sekaligus berbagai faktor risiko yang ada pada diabetes untuk mencegah komplikasi.

Pasien yang dirawat di rumah sakit, kenyataannya sekitar sepertiga mempunyai kadar gula darah yang tinggi, dan sepertiga darinya tidak mempunyai riwayat diabetes sebelumnya. Gula darah yang tinggi yang menyertai penyakit lain bukanlah keadaan yang “jinak”, oleh karena tingginya gula darah pada pasien yang dirawat di rumah sakit mempengaruhi luaran klinis pasien, yaitu meningkatkan beratnya penyakit, lama perawatan dan kematian. Oleh karena itu, diperlukan strategi khusus dalam perawatan pasien dengan kadar gula darah yang tinggi, baik mereka dengan diabetes sebelumnya ataupun yang baru diketahui pada saat masuk rumah sakit, agar pasien terhindar dari luaran klinis yang buruk.

Buku ini telah disusun untuk memenuhi kebutuhan para tenaga medis, khususnya para dokter, yang merawat pasien hiperglikemia di rumah sakit. Buku singkat ini menyampaikan tentang bagaimana tatalaksana pasien dengan hiperglikemia yang dirawat di bangsal biasa, kegawatan di bidang diabetes itu sendiri atau kegawatan penyakit lain disertai hiperglikemia yang dirawat di ruang intensif, pasien periopeartif, dan juga sekaligus

mempersiapkan pasien saat pulang atau keluar dari rumah sakit. Pada kesempatan ini kami juga menyampaikan terima kasih kepada PT Sanofi Indonesia atas dukungannya sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Kami atas nama PP Perkeni mengucapkan terimakasih dan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada Tim Penyusun, saya yakin bahwa buku ini akan sangat bermanfaat bagi sejawat dalam merawat pasien dan sekaligus memperbaiki luaran pasien yang dirawat dengan hiperglikemia di rumah sakit.

Terakhir saya sampaikan puji syukur kehadapan Tuhan Yang Mahaesa, karena berkatNya, buku “Tatalaksana Pasien Dengan Hiperglikemia di Rumah Sakit” ini bisa diterbitkan.

Jakarta, 1 Januari 2022

Prof. DR. Dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD

**Ketua Umum Pengurus Pusat Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
(PP Perkeni)**

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Tim penyusun	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Manajemen Dampak Hiperglikemia di Rumah Sakit: Tinjauan Umum	1
Rekomendasi Tatalaksana Perawatan Pasien Diabetes Tipe 2 Dari Rumah Sakit Kembali Ke Rumah	14
Manajemen Hiperglikemia Pada Pasien Diabetes Selama Periode Peri-Operatif	27
Manajemen Krisis Hiperglikemia: Ketoasidosis Diabetik (KAD) Dan Sindrom Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)	46
Manajemen Hiperglikemia Pada Pasien Rawat Inap Dengan Penyakit Kritis	61
Manajemen Hiperglikemia Pada Pasien Rawat Inap Dengan Penyakit Non-Kritis	74
Manajemen Hiperglikemia Yang Diinduksi Steroid Pada Pasien Diabetes	84

***Impact Management of Hyperglycemia in Hospital :
General Review***

**MANAJEMEN DAMPAK HIPERGLIKEMIA DI RUMAH
SAKIT: TINJAUAN UMUM**

Prof. DR. Dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD

Kondisi hiperglikemia merupakan salah satu masalah yang sering ditemukan pada pasien yang masuk rumah sakit (RS) dan berpotensi memberikan luaran yang buruk terhadap morbiditas dan mortalitas pasien. Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Umpierrez *et al.* (2002) pada 1886 pasien di Atlanta, Georgia menunjukkan bahwa sebanyak 718 (38%) pasien yang masuk RS memiliki kondisi hiperglikemia (gula darah puasa [GDP] ≥ 126 mg/dL atau gula darah sewaktu [GDS] ≥ 200 mg/dL pada ≥ 2 kali pemeriksaan). Di sisi lain, hampir sepertiga ($n=223$; 31%) pasien dengan kondisi hiperglikemia menyangkal adanya riwayat diabetes melitus (DM) dan disebut sebagai *newly hyperglycemia*.¹

Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa kondisi hiperglikemia merupakan penanda bebas (*independent*) terhadap mortalitas pasien. *Newly hyperglycemia* yang tidak ditangani dengan baik, dibandingkan mereka dengan riwayat DM atau gula darah (GD) normal, secara signifikan memiliki tingkat kematian lebih tinggi (16 vs. 3 vs. 1,7%; $p < 0,001$), luaran fungsional lebih rendah saat dipulangkan (56 vs. 75 vs. 84%; $p < 0,001$), dan lama rawat (*length of stay* [LOS]) yang lebih panjang ($9 \pm 0,7$ vs. $5,5 \pm 0,2$ vs. $4,5 \pm 0,1$ hari; $p < 0,001$). Permasalahan penting lainnya adalah dari 12,4-40% pasien yang masuk RS dengan hiperglikemia atau DM, 12% di antaranya menyangkal memiliki riwayat GD tinggi. Data Pasien dengan *newly hyperglycemia* memiliki tingkat kematian tertinggi dengan mortalitas pasien ICU mencapai 10%, non-ICU 31% dan total pasien rawat inap (RI) 16%.¹

Sementara itu, penelitian retrospektif Frisch *et al.* (2010) yang membandingkan LOS dan komplikasi pasien bedah antara 2469 pasien diabetes dan 643 pasien non-diabetes menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes yang mengalami pembedahan memiliki LOS total dan lama rawat di ICU lebih panjang ($8,8 \pm 10,6$ vs. $7 \pm 10,8$ hari; $p < 0,001$ dan $2,3 \pm 6,2$ vs. $1,8 \pm 6,5$ hari; $p < 0,001$), serta insidensi pneumonia (12.1 % vs. 5.4%; $p < 0,001$); infeksi luka (5% vs. 2.3%; $p < 0,001$) dan infark miokard akut (IMA) (2.6% vs. 1.2 %; $p = 0,008$) yang lebih tinggi dibandingkan pasien non-diabetes.²

Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan oleh Adigopula *et al.* (2013) pada 203 pasien dengan gagal jantung kongestif (*congestive heart failure* [CHF]) juga menunjukkan bahwa pada pasien dengan hiperglikemia persisten ditemukan peningkatan yang bermakna terhadap LOS (8,1 vs. 5,2 hari; $p = 0.001$), total biaya (median \$8940 vs. \$6892; $p = 0.01$), dan tingkat readmisi dalam 6 bulan (51% vs. 37%; $p = 0,03$). Disebutkan bahwa LOS pasien dengan GD rerata ≥ 200 mg/dL adalah 7,5 hari, GDR antara 140-199 mg/dL adalah 5 hari, dan GD rerata < 140 mg/dL adalah 4 hari. Hal ini dikaitkan dengan terapi tidak langsung terhadap komplikasi hiperglikemia persisten dan terapi langsung terhadap kendali diabetes pasien, namun mekanisme pasti tidak dapat dijelaskan dalam penelitian ini.³ Hal serupa ditemukan pada penelitian Frisch *et al.* (2010) berupa signifikansi terhadap peningkatan tingkat kematian dalam 30 hari serta komplikasi pneumonia, infeksi luka, sepsis, infeksi saluran kemih (ISK), IMA, dan gagal ginjal akut (*acute renal failure* [ARF]) pada pasien dengan kondisi diabetes dibandingkan nondiabetes pada periode perioperatif bedah non-kardiak.²

Beberapa penyakit atau keadaan dapat memicu kondisi hiperglikemia lewat peningkatan hormon stres. Jika terjadi infeksi misalnya, hormon kortisol, norepinefrin, epinefrin, glukagon, hormone pertumbuhan (*growth hormone* [GH]), prolaktin, serotonin, neuropeptida Y, *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan *corticotrophic releasing hormone* (CRH) akan

mengalami peningkatan yang selanjutnya menyebabkan resistensi insulin, penurunan ambilan glukosa pada hati dan otot skeletal yang berujung pada peningkatan kadar glukosa dalam darah dan asam lemak. Di sisi lain peningkatan produksi glukosa hati oleh proses glukoneogenesis serta defisiensi insulin akan meningkatkan lipolisis dan memperparah peningkatan kadar glukosa dan asam lemak.⁴ Pada kasus pembedahan, mekanisme serupa dengan yang terjadi pada proses infeksi. Stres yang menyebabkan respon hormonal berupa kontra-regulasi mengakibatkan peningkatan katekolamin, glukon, kortisol dan GH yang selanjutnya meningkatkan proses lipolisis, menurunkan produksi insulin dan menyebabkan resistensi insulin perifer. Penumpukan laktat di hati memicu terjadinya glukoneogenesis, glikogenolisis, dan luaran glukosa yang semuanya menyebabkan pasien jatuh pada kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia selanjutnya dapat memperburuk luaran dan menyebabkan risiko komplikasi lewat cedera mitokondrial, disfungsi endotelial, disregulasi imun, dan generasi superoksida.⁵

Pada hiperglikemia yang diinduksi steroid, glukokortikoid akan menyebabkan peningkatan produksi glukosa lewat glukoneogenesis dan penurunan sensitivitas insulin, lipolisis lewat penurunan sensitivitas insulin dan adiponektin serta peningkatan resistin dan leptin, peningkatan proteolisis dan penurunan ambilan glukosa di sel yang menyebabkan penurunan massa otot jangka panjang. Selain itu glukokortikoid juga memicu gangguan efek inkretin pada usus, dan menurunkan *recruitment* kapiler. Pada pankreas, glukagon berlebih dan defisiensi insulin akan memicu pro-apoptosis dan menginduksi kegagalan sel beta yang progresif.⁶

Respon stres juga menyebabkan keterkaitan nyata antara kondisi hiperglikemia dengan buruknya luaran pasien di RS. Respon stres metabolik memicu hormon dan peptida stres, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan glukosa dan penurunan kadar insulin, meningkatkan asam lemak bebas (*free fatty acid* [FFA]), keton, dan laktat. Di sisi lain, terjadi

disfungsi imun yang berlanjut pada diseminasi infeksi, peningkatan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* [ROS]) dan gangguan koagulasi. Semua mekanisme tersebut menyebabkan kondisi cedera seluler, apoptosis, inflamasi, kerusakan jaringan, penyembuhan luka terhambat, asidosis, dan infark atau iskemia yang membawa pasien pada kondisi pemanjangan lama rawat inap, disabilitas, dan kematian.⁷ Hal ini sejalan dengan penelitian retrospektif Krinsley *et al.* (2003) pada 1826 pasien yang dirawat di ICU RS Stamford yang menunjukkan adanya peningkatan tingkat kematian sesuai dengan tingginya kadar gula darah pasien. Mortalitas paling rendah ditemukan pada kelompok pasien dengan GD antara 80-99 mg/dL (9,6%) dan mortalitas paling tinggi ditemukan pada kelompok pasien dengan GD >300 mg/dL (42,5%; $p < 0,001$).⁸

Manajemen Hiperglikemia di Rumah Sakit

Umpierrez *et al.* (2012) merangkum manajemen hiperglikemia pada pasien non-kritis yang dirawat inap berdasarkan panduan *Endocrine Society Clinical Practice* (ESCP). Setiap pasien yang masuk RS harus diperiksa kadar GD dan ditanyakan adanya riwayat diabetes. Pasien tanpa riwayat diabetes dengan GD <140 mg/dL dapat memulai perawatan dengan pemantauan GD sesuai dengan status klinis. Pasien tanpa riwayat diabetes dengan GD >140 mg/dL dapat memulai perawatan dengan pemantauan GD selama 24-48 jam dan dilakukan pengecekan HbA1c. Jika HbA1c $\geq 6.5\%$, selanjutnya pasien diperlakukan seperti pasien diabetes. Sementara pada pasien dengan status/riwayat diabetes, pemantauan GD wajib dilakukan di mana pemantauan pada pasien non-kritis dilakukan setiap waktu sebelum makan dan *bedtime* atau setiap 4-6 jam pada pasien yang tidak dapat makan.⁹

American Diabetes Association (ADA, 2015) telah menetapkan sasaran glikemik pada pasien rawat inap. Pada pasien dengan penyakit kritis, terapi berupa insulin intravena (IV) ditambah diet DM dengan sasaran GD ditetapkan pada rentang 140-180 mg/dL. Pada pasien dengan pengalaman

ekstensif dan dukungan keperawatan yang mumpuni, pasien operasi jantung, dan kendali glikemik stabil tanpa hipoglikemia sasaran diturunkan menjadi 110 - 140 mg/dL. Sementara pada pasien dengan penyakit non-kritis, sasaran pasien serupa dengan pasien rawat jalan. Insulin diberikan melalui subkutan (SC) dengan sasaran GDP <140 mg/dL serta GD acak 180 mg/dL.^{9,10}

Meski pasien yang dirawat di RS umumnya mendapat terapi insulin sebagai terapi utama pada kendali glikemik, namun tidak semua pasien harus diberikan insulin. Mereka dengan penyakit dasar yang tidak berpengaruh signifikan terhadap peningkatan GD atau memiliki riwayat DM dengan GD terkendali,¹¹ maka rejimen non-insulin dapat diberikan jika tidak ditemukan kontra indikasi terhadap agen non-insulin dan tidak terdapat komplikasi akut yang dapat memicu peningkatan GD.¹² Kendali glikemik dapat dilakukan dengan pemberian obat anti diabetik oral (OAD) dengan rejimen seperti yang digunakan di rumah. Contoh pada kasus ini adalah pasien yang dirawat di RS dengan demam berdarah memiliki riwayat DM terkendali dengan terapi oral. Namun pada kasus penyakit kritis, insulin tetap menjadi pilihan terapi utama.¹¹

Hal yang tidak kalah penting dalam manajemen hiperglikemia di RS adalah pemantauan GD. Pada pasien yang mendapatkan nutrisi lewat makanan, pemantauan GD harus dilakukan sebelum makan, sedangkan pada pasien yang tidak dapat makan misal pada pasien dengan penyakit kritis atau pasien di bangsal biasa yang tidak mendapat diet per oral (NPO; *nothing to mouth*), pemantauan dilakukan setiap 4-6 jam atau 2-3 kali sehari. Pengecekan GD dilakukan lebih sering pada pasien yang menerima insulin intravena yaitu setiap 30 menit hingga 2 jam sekali.¹¹

Terapi insulin pada pasien rawat inap di rumah sakit

Secara umum, penggunaan insulin di rumah sakit dibagi menjadi dua kategori berdasarkan jenis pasiennya, yaitu pasien kritis dan pasien non-kritis. Pasien kritis umumnya memerlukan insulin drip IV, sedangkan pasien

non-kritis umumnya memerlukan insulin subkutan.¹³ Berdasarkan perjalanan pasien (waktu dan tempatnya), prinsip dasar terapi insulin pada pasien rawat inap dengan DM terbagi menjadi tiga, yaitu¹⁴:

1. Dari rumah ke rumah sakit

- Evaluasi kendali glikemik rawat jalan pasien dengan tinjauan cepat dari pola GD dan HbA1c aktual atau terbaru.
- Menentukan sasaran glikemik rawat inap pasien (kategorikan pasien ke dalam penyakit kritis atau non-kritis).
- Menuliskan perintah untuk
 - ✓ Hentikan sebagian besar atau semua obat-obatan penurun GD non-insulin.
 - ✓ Jadwalkan pemantauan inti GD.
 - ✓ Berikan instruksi yang jelas dan parameter untuk terapi hipoglikemia.
 - ✓ Jadwalkan pemberian dosis insulin.

2. Di rumah sakit

- Evaluasi catatan GD (inti perawatan dan hasil laboratorium) setiap hari.
- Sesuaikan dosis insulin setiap hari bila diperlukan.
- Pertimbangkan regimen pulang yang terencana.

3. Rumah sakit ke rumah (rawat jalan)

- Pertimbangkan faktor kunci kelayakan dan kompleksitas regimen rawat jalan.
- Modifikasi regimen rawat jalan sebelumnya pada beberapa kasus.
- Jadwalkan waktu *follow up* pasien rawat jalan.

Hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian insulin adalah onset dan waktu pemberian dari insulin. Untuk memahaminya, farmakokinetik formulasi terapi insulin dapat dilihat pada Tabel 1. Pada hakikatnya, insulin prandial lebih baik diberikan sesaat (5-15 menit) sebelum makan kecuali terdapat kondisi khusus seperti tidak bisa diprediksi waktu dan jumlah makan, maka dapat diberikan sesaat (5-15 menit) setelah makan. Insulin premix dapat digunakan jika GD sudah stabil dengan pemberian basal bolus.¹⁵

Tabel 1. Farmakokinetik Formulasi Insulin¹⁵

	Onset Kerja	Waktu Puncak	Durasi Kerja
<i>Rapid Acting Insulin</i>			
Aspart	12-18 mnt	30-90 mnt	3-5 jam
Glulisine	12-30 mnt	30-90 mnt	3-5 jam
Lispro	15-30 mnt	30-90 mnt	3-5 jam
<i>Intermediate-acting analogues</i>			
NPH	1-2 jam	4-12 jam	12-16 jam
Lispro protamine	30-60 mnt	4-12 jam	12-16 jam
<i>Long- acting analogues</i>			
Detemir	1-2 jam	6-8 jam	hingga 24 jam
Glargine	1-2 jam	tidak ada	20-26 jam
Glargine U300	1-2 jam	tidak ada	hingga 36 jam
Degludec	30-90 mnt	tidak ada	>42 jam
<i>Pre-mixed</i>			
70% NPH, 30% regular	30-60 mnt	2-4 jam	10-16 jam
50% NPH, 50% regular	30-60 mnt	2-5 jam	10-16 jam
30% aspart protamine, 70% aspart	5-15 mnt	1-4 jam	10-16 jam
50% aspart protamine, 50% aspart	15-30 mnt	1-4 jam	10-16 jam

70% aspart protamine, 30% aspart	15-30 mnt	1-12 jam	10-16 jam
50% lispro protamine, 50% aspart	10-15 mnt	1-4 jam	10-16 jam
75% lispro protamine, 25% aspart	10-15 mnt	1-12 jam	10-16 jam

Dalam penggunaannya, terdapat terminologi yang harus dipahami karena akan sering dijumpai pada terapi hiperglikemia di RS maupun di rumah. Terdapat 3 komponen dari terminologi terapi insulin SC tersebut, yaitu¹⁶:

1. Insulin basal, digunakan untuk mengendalikan GD basal dan di antara makan dengan cara mengendalikan produksi glukosa hati.
2. Insulin prandial/bolus/nutrisional, merupakan insulin *short/rapid acting* yang diberikan dengan makan sebagai antisipasi dari lonjakan beban glikemik karbohidrat yang berbeda tergantung kandungan makanan tersebut.
3. Insulin koreksi/suplemental, merupakan insulin tambahan untuk membuat GD yang tinggi ke rentang sasaran pada peningkatan GD akut, misal pada pasien dengan penggunaan steroid.

Selain itu, berdasarkan sasaran pasien, terapi insulin dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu¹¹:

1. Penyakit kritis
 - Infus insulin kontinyu secara intravena merupakan metode terbaik dalam meraih sasaran glikemik.
2. Penyakit non-kritis
 - Regimen insulin terjadwal direkomendasikan untuk manajemen hiperglikemia pada pasien dengan diabetes.

- Insulin subkutan *rapid/short acting* sebelum makan diberikan setiap 4-6 jam. Jika pasien menerima nutrisi enteral/parenteral, insulin diberikan untuk mengoreksi hiperglikemia.
- Insulin basal/basal plus direkomendasikan untuk pasien non-kritis dengan ambilan oral yang buruk atau mereka yang tidak dapat makan (NPO).

3. Transisi insulin IV ke subkutan

- Mengubah insulin basal 60-80% dari dosis infus perhari terbukti efektif. Insulin transisi diberikan saat perpindahan pasien ICU ke bangsal biasa dan masalah kegawatan telah tertangani dengan cara menyuntikkan insulin subkutan basal 1-2 jam sebelum insulin intravena dihentikan.

Perhitungan dosis harian total (DHT) insulin awal yang digunakan untuk pasien baru pertama menggunakan terapi insulin dapat dihitung sebagai berikut⁹:

- 0,2 – 0,3 unit /kg/hari pada pasien usia >70 tahun dan atau eGFR <60 mL/menit untuk mengurangi risiko hipoglikemia,
 - 0,4 unit/kg/hari untuk pasien dengan GD 180-250 mg/dL,
 - 0,5 – 0,6 unit/kg/hari untuk pasien dengan GD >250 mg/dL
- Sedangkan berdasarkan berat badan:
- 0,3 unit/kg/hari untuk pasien underweight, usia lanjut, dan hemodialisis;
 - 0.4 unit/kg/hari untuk pasien dengan BB normal;
 - 0.5 unit/kg/hari untuk pasien overweight; dan
 - >0.6 unit/kg/hari untuk pasien dengan obesitas, resisten insulin (misal disebabkan oleh genetik) dan mendapatkan terapi glukokortikoid.⁹

Terdapat cara untuk memudahkan pemberian insulin koreksi di bangsal dengan langsung memberikan sejumlah unit insulin berdasarkan GD pasien, namun pemberian insulin mungkin terlalu agresif jika dimulai pada skala 150

mg/dL pada beberapa kondisi, misalnya pasien dengan gangguan kesadaran dan gejala hipoglikemia (Tabel 2).¹⁷

Tabel 2. Estimasi Dosis Insulin Koreksi berdasarkan Kadar Gula Darah Pasien¹⁷

GD (mg/dL)	Dosis insulin koreksi
150	3 unit
150-200	6 unit
201-250	9 unit
>300	12 unit

Telah disebutkan sebelumnya bahwa pada penyakit kritis, insulin secara IV merupakan rekomendasi dalam penanganan hiperglikemia. Berikut indikasi terapi insulin drip intravena.¹⁸:

- Ketoasidosis diabetikum dan *hyperglykemic hyperosmolar state* (HHS).
- Perawatan penyakit kritis (pembedahan dan obat-obatan tertentu seperti steroid).
- Post operasi jantung.
- Infark miokardium atau syok kardiogenik.
- Pasien yang tidak bisa makan pada pasien diabetes tipe 1
- Persalinan.
- Eksaserbasi glukosa oleh terapi glukokortikoid dosis tinggi.
- Periode perioperative.
- Setelah transplantasi organ.
- Nutrisi parenteral total.
- GD yang sangat tinggi.

Daftar Rujukan :

1. 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;87(3):978-982. doi:10.1210/jcem.87.3.8341
2. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1783-1788. doi:10.2337/dc10-0304
3. Adigopula S, Feng Y, Babu V, Parperis KM, Amoateng-Adjepong Y, Zarich S. Hyperglycemia is associated with increased length of stay and total cost in patients hospitalized for congestive heart failure. *World J Cardiovasc Dis.* 2013;03(02):245-249. doi:10.4236/wjcd.2013.32038
4. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther.* 2013;35(5):724-733. doi:10.1016/j.clinthera.2013.04.008
5. Duggan E, Carlson K, Umpierrez G. Perioperative Hyperglycemia Management. *Anesthesiology.* 2017;126(3):547-560. doi:Duggan, Elizabeth W.; Carlson, Karen; Umpierrez, Guillermo E. (2017). Perioperative Hyperglycemia Management. *Anesthesiology*, 126(3), 547–560. doi:10.1097/ALN.0000000000001515
6. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:203-220. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.006
7. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: A scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation.* 2008;117(12):1610-1619. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188629

8. Krinsley JS. Association between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-1478. doi:10.4065/78.12.1471
9. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38. doi:10.1210/jc.2011-2098
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care.* 2015;38(1):S1-S93. doi:doi.org/10.2337/dc15-S016
11. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care.* 2017;40(1):S120-S127. doi:10.2337/dc17-S017
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-1131. doi:10.2337/dc09-9029
13. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). *Terapi Insulin Pada Pasien Rawat Inap Dengan Hiperqlikemia*. PB Perkeni; 2019.
14. Low Wang CC, Draznin B. Insulin use in hospitalized patients with diabetes: Navigate with care. *Diabetes Spectr.* 2013;26(2):124-130. doi:10.2337/diaspect.26.2.124
15. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(8):638-652. doi:10.1016/S2213-8587(15)00097-2
16. McDonnell ME, Guillermo E. Umpierrez. Insulin Therapy for the Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):175-201. doi:10.1016/j.ecl.2012.01.001

17. Barnard K, Batch BC, Lien LF. Subcutaneous Insulin: A Guide for Dosing Regimens in the Hospital. In: L.F. Lien, ed. *Glycemic Control in the Hospitalized Patient: A Comprehensive Clinical Guide*. Springer; 2011:7-16.
18. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome EDJ, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10(1):77-82. doi:10.4158/EP.10.1.77

***Recommendations for Transitioning Patients With Type 2 DM
from Hospital to Home***

**REKOMENDASI TATALAKSANA PERAWATAN PASIEN
DIABETES TIPE 2 DARI RUMAH SAKIT KEMBALI KE
RUMAH**

DR. Dr. Fatimah Eliana, SpPD, K-EMD

Pasien diabetes, terlepas dari penyebab apapun sehingga memerlukan perawatan di rumah sakit (RS) memiliki risiko dirawat kembali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes.¹ Untuk mengurangi kemungkinan pasien datang ke unit gawat darurat dan kembali dirawat di RS, terdapat beberapa hal yang menjadi fokus pada proses transisi perawatan pasien diabetes mellitus tipe 2 (DM2) dari RS ke rumah, antara lain berupa optimalisasi pengobatan saat pasien dipulangkan, antisipasi kebutuhan pasien selama periode pasca keluar dari RS, edukasi untuk mengatasi keadaan emergensi, dan memastikan kelanjutan proses perawatan setelah pulang dari RS.²

Rawat inap (RI) menjadi kesempatan untuk mengidentifikasi dan memulai pengobatan untuk pasien DM2 yang tidak terdiagnosis sebelumnya serta mengoptimalkan pengobatan yang sudah diberikan.³ Pasien dengan hiperglikemia dan diabetes membutuhkan kolaborasi perawatan yang komprehensif dan pendekatan tim. Identifikasi pasien menjadi langkah awal yang penting pada pasien dengan hiperglikemia, diabetes, maupun komplikasinya, dilanjutkan dengan rencana terapi berdasarkan pendekatan pasien, strategi transisi pemulangan pasien serta jenis obat yang dibawa pulang. Hal yang tidak kalah penting adalah melakukan monitor perkembangan terapi pada pasien tersebut baik di rumah maupun *follow up* di RS.³

Penelitian observasional yang dilakukan Wu *et al* (2012) pada 2160 pasien pasca RI (851 pasien melanjutkan terapi insulin; 1309 pasien berhenti terapi insulin) meneliti pasien dengan diagnosis DM2 yang menjalankan terapi insulin 30 hari sebelum RI dan selama RI serta memiliki aktivitas klinis setidaknya 180 hari sebelum dan 90 hari sesudah pulang dari RS. Penelitian ini menunjukkan pasien yang melanjutkan terapi insulin saat pulang memiliki risiko yang lebih rendah untuk dirawat kembali di RS (*adjusted hazard ratio* semua penyebab readmisi, 0,82; readmisi terkait diabetes, 0,88), risiko hipoglikemia yang hampir sama (12,7% vs. 12,0%; $p=0,629$), dan kelangsungan hidup selama 12 bulan yang lebih baik (90,3% vs. 87,3%; $p=0,016$) dibandingkan mereka yang tidak melanjutkan terapi insulin.⁴ Salah satu protokol transisi insulin pada pasien RI yang dapat digunakan adalah protokol yang ditulis Perkeni (2019), dengan pembagian dosis insulin sebagai berikut:⁵

1. Dosis permulaan

- a. Bila pasien sudah pernah menggunakan insulin dan GD terkendali dengan baik, dapat menggunakan dosis sebelumnya.
- b. Bila pasien belum pernah menggunakan insulin dan sebelumnya mendapatkan insulin IV kontinyu, dosis total dalam 24 jam dihitung terlebih dahulu. Selanjutnya dapat diberikan dalam bentuk :
 - Insulin prandial dengan dosis 80% dari total dibagi 3, atau
 - Kombinasi basal dan prandial dengan rasio 50% basal dan 50% prandial dibagi 3 kali pemberian dari 80% dosis total/24 jam
- c. Bila pasien belum pernah menggunakan insulin dan sebelumnya tidak mendapatkan insulin IV kontinyu, mulai dengan insulin prandial 3 kali sebanyak 5 – 10 unit.
- d. Insulin kerja panjang mulai diberikan bila :
 - Glukosa darah siang dan malam sudah terkendali, tetapi GDP masih tinggi.

- Total insulin kerja pendek yang diberikan > 30 atau 50 unit/hari, tetapi GD belum terkendali.

2. Dosis penyesuaian

Dosis insulin basal dan prandial dinaikkan atau diturunkan secara bertahap sebanyak 2 - 4 unit setiap kali pemberian berdasarkan hasil kurva GD harian.

Keberhasilan terapi dan pemenuhan sasaran GD pasien rawat jalan (RJ) sangat bergantung pada pasien itu sendiri sehingga edukasi di RS memberikan dampak yang sangat besar untuk perawatan mandiri pasien di rumah.³ Pemilihan farmakoterapi untuk manajemen glikemik pasien RJ harus mempertimbangkan berbagai faktor seperti kemampuan pasien untuk mengikuti rekomendasi pengobatan, ketersediaan sistem pendukung, status kognitif pasien dan kepastian akan keselamatan pasien. Pasien yang belum mampu menguasai teknik injeksi insulin yang baik dan akurat sebaiknya dipertimbangkan untuk menggunakan terapi non-insulin saat dipulangkan, sedangkan pasien dengan kondisi yang memerlukan penurunan GD secara stabil karena adanya penyakit penyerta seperti infeksi atau berisiko untuk mengalami ketoasidosis (KAD) sebaiknya tetap menggunakan insulin saat dipulangkan.⁶

Rencana terapi juga harus dibedakan berdasarkan penyebab hiperglikemia terjadi. Pasien dengan hiperglikemia sementara memiliki fase pemulihan yang lebih cepat, biasanya terselesaikan saat di RS atau pada saat *follow up*. Berbeda dengan pasien dengan status diabetes yang memerlukan kendali, penyesuaian dosis, pengendalian komplikasi dan *follow up* pada saat RJ. Sedangkan pasien yang belum pernah terdiagnosis DM sebelumnya memerlukan konfirmasi diagnosis, terapi dan edukasi lebih lanjut.⁷

Perencanaan pulang sebaiknya harus sudah mulai dipikirkan pada saat pasien pertama kali masuk ke RS. Pada pasien yang baru menggunakan insulin, ketika akan dipulangkan ke rumah harus dilakukan penilaian

kemampuan kalkulasi dan ketajaman visual. Penilaian ini harus dilakukan pada hari masuk RS atau segera setelah kondisi pasien stabil. Optimalisasi pengobatan diabetes dengan menggunakan pendekatan yang berpusat pada pasien (*patient-centered*) dapat mengantisipasi dan mengelola hambatan yang dapat terjadi saat pasien dipulangkan dan di rumah, serta mencegah pasien untuk kembali dirawat di RS.⁸ Komponen kunci untuk keberhasilan pemulangan pasien DM2 dari RS ke rumah dirangkum sebagai berikut:^{9,10}

1. Periksa HbA1c saat masuk jika tidak tersedia dalam 2-3 bulan terakhir. Pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol membutuhkan terapi yang intensif saat keluar dari RS.
2. Lakukan penilaian dasar terhadap kemampuan kognitif pasien, penglihatan, ketrampilan motorik, keterampilan berhitung, dan dukungan keluarga di awal RI.
3. Mendidik pasien dan/atau keluarga pasien selama RI tentang penyakit diabetes, pola hidup, pengobatan dan upaya yang perlu dilakukan bila terjadi hipo- dan/atau hiperglikemia (kegawatdaruratan diabetes)
4. Bekerja sama dengan pasien untuk mengidentifikasi dan mengelola setiap hambatan yang dapat terjadi saat proses transisi dari RS, termasuk kendala keuangan, kurang tersedianya sarana dan prasarana untuk pengobatan diabetes saat rawat jalan, masalah transportasi yang dapat berdampak pada kunjungan pasien dan masalah akses pengobatan.
5. Pertimbangkan faktor-faktor khusus pasien ketika memilih rejimen pengobatan diabetes pelepasan. Pada pasien tanpa riwayat ketoasidosis diabetik (KAD) atau gejala hiperglikemia baru, pertimbangkan untuk memulai atau mengintensifkan pilihan non-insulin atau insulin basal, daripada memulai insulin basal-bolus, untuk menurunkan risiko hipoglikemia segera setelah keluar.
6. Berikan pasien semua perlengkapan yang diperlukan untuk mengelola diabetes di rumah, termasuk obat-obatan (dan jarum suntik jika

menggunakan insulin) serta pengukur glukosa darah, strip tes, dan lancet.

7. Pada pasien yang baru menggunakan insulin, maka evaluasi segera harus dilakukan untuk mencegah kunjungan kembali ke unit gawat darurat atau perawatan kembali di RS.
8. Sediakan instruksi yang ditulis dengan jelas kepada pasien, dalam bahasa yang mudah dibaca, yang mencakup daftar semua obat diabetes dan janji tindak lanjut. Instruksi juga harus menyertakan narahubung untuk pertanyaan atau masalah, jika pasien tidak memiliki keluarga yang dapat membantunya diabetes yang mapan
9. Melakukan komunikasi bila terdapat perubahan rencana pengobatan diabetes kepada fasilitas kesehatan rawat jalan.

Pasien diabetes yang tidak terkontrol dengan baik pada saat masuk RS memerlukan intensifikasi rejimen saat dipulangkan, tetapi intensifikasi ini tidak berarti bahwa semua pasien memerlukan kelanjutan rejimen insulin yang dimulai saat RI. Hal yang harus diperhatikan saat pemulangan pasien adalah rencana terapi, pencocokan dan *crosscheck* pengobatan pasien sebelumnya (jenis obat yang diberhentikan dan dilanjutkan serta memastikan pasien dan/atau keluarga memahami jenis dan cara pemberian obat), pemilihan rejimen yang disesuaikan dengan kondisi pasien, saat *follow up* (jangan terlalu lama kontrol ke RS), serta edukasi terkait penyakit dan terapi (medikamentosa, nutrisi, kebiasaan, dan pemantauan GD).^{3,11,12}

Rekomendasi Tatalaksana Pasien DM tipe 2 saat Dipulangkan dari Rumah Sakit

Pasien dengan DM2 yang membutuhkan insulin pada saat keluar dari rumah sakit harus dikelola dengan edukasi jadwal dan dosis pemberian insulin yang tepat, dan disesuaikan dengan pola GD. Pasien yang mampu menghitung asupan karbohidrat (*carbohydrate counting*) dapat dipulangkan ke rumah dengan pemberian dosis insulin yang didasarkan pada rasio

insulin-karbohidrat. Informasi seperti waktu pemberian insulin, perubahan dosis, mulai dosis insulin, pemberhentian insulin, dan penggantian insulin harus dijelaskan kepada pasien.^{13,14} Secara lebih rinci, rekomendasi persepan obat untuk pasien DM tipe 2 saat dipulangkan dijelaskan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Rekomendasi Persepan Obat untuk Pasien Diabetes Mellitus tipe 2 saat Dipulangkan dari Rumah Sakit⁹

Pengobatan Diabetes sebelum masuk RS	HbA1c < 8		Hb A1c 8-9%		HbA1c > 9%		HbA1c > 9% dengan kriteria khusus*
Tidak ada pengobatan sebelumnya	Mulai pemberian metformin terdapat kontraindikasi pemberian metformin, dapat diganti dengan OAD non- insulin)	dengan (bila terdapat kontraindikasi pemberian metformin, dapat diganti dengan insulin)	Mulai pemberian metformin terdapat kontraindikasi pemberian metformin, dapat diganti dengan OAD non-insulin)	dengan (bila terdapat kontraindikasi pemberian metformin, ditambah dengan OAD non-insulin)	Mulai pemberian metformin (bila terdapat kontraindikasi), ditambah dengan OAD non-insulin	dengan insulin basal-bolus, dengan dosis 80% dari dosis insulin saat dirawat	
Telah menggunakan 1 atau 2 OAD non-insulin (oral atau injeksi)	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis yang sama		Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan tapi dosis perlu ditingkatkan (dosis optimal) ATAU Menambahkan obat lain dengan mekanisme kerja yang berbeda ATAU Menambahkan insulin basal dengan dosis 50% dari yang digunakan saat di RS		Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis optimal dan tambahkan OAD lain dengan mekanisme kerja yang berbeda ATAU Menambahkan insulin basal dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS		Menggunakan insulin basal-bolus dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS

Telah menggunakan 3OAD non-insulin (oral atau injeksi)	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis yang sama	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan tapi dosis perlu ditingkatkan (dosis optimal) ATAU Menambahkan insulin basal dengan dosis 50% dari yang digunakan saat di RS	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis optimal dan tambahkan insulin basal dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS	Menggunakan insulin basal-bolus dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS
Insulin basal dengan atau tanpa OAD non-insulin	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis yang sama	Lanjutkan OAD non-insulin dan tambahkan insulin basal dengan dosis 50% dari yang digunakan saat di RS	Lanjutkan OAD non-insulin dan tambahkan insulin basal dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS. Pertimbangkan pemberian insulin kerja cepat sebelum makan bila memungkinkan	Menggunakan insulin basal-bolus dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS
Terapi insulin basal-bolus dengan atau tanpa OAD non-insulin	Terapi saat di rumah tetap dilanjutkan dengan dosis yang sama	Lanjutkan terapi insulin basal-bolus dengan dosis 50% dari yang digunakan saat di RS	Lanjutkan terapi insulin basal-bolus dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS	Lanjutkan terapi insulin basal-bolus dengan dosis 80% dari yang digunakan saat di RS

*Riwayat KAD dan/atau hiperglikemia simtomatik yang menjadi penyebab dirawat di RS atau terdapat keadaan yang mempengaruhi kualitas hidup pasien

Studi prospektif yang mengevaluasi strategi untuk merancang pengobatan pada pasien DM2 saat keluar dari RS telah dilakukan oleh Umpierrez *et al.* (2014) dengan menggunakan pendekatan berdasarkan HbA1c saat masuk RS. Pada penelitian ini, pasien yang dirawat dengan HbA1c <7% dipulangkan dengan obat seperti sebelum masuk (oral dan/atau insulin), HbA1c antara 7– 9% dipulangkan dengan obat oral sebelum masuk ditambah 50% dosis insulin basal saat RI, dan HbA1c >9% dipulangkan dengan kombinasi obat oral sebelum masuk ditambah 80% dosis insulin

basal saat RI atau dengan rejimen insulin basal-bolus. Hasil observasi ini menunjukkan bahwa setelah 12 minggu, HbA1c berkurang 0,1% pada pasien dengan HbA1c awal <7%; 0,8% pada pasien dengan HbA1c awal 7– 9%; dan 3,2% pada pasien dengan HbA1c awal >9%. Persentase pasien yang mengalami hipoglikemia (GD <70 mg/dL) bervariasi sesuai dengan terapi pada saat pasien dipulangkan (OAD non-insulin, 22%; insulin basal saja, 25%; OAD non-insulin ditambah insulin basal, 30%; dan insulin basal-bolus, 44%). Beberapa pasien diketahui mengalami hipoglikemia berat (GD <40 mg/dL) yang disebabkan oleh penambahan dosis insulin saat keluar RS.¹⁵

Beberapa informasi kadang tidak dicantumkan dalam rangkuman pulang pasien yang dirawat inap, seperti waktu pemberian insulin yang tidak spesifik, tidak terdapat penjelasan dalam perubahan dosis insulin, tidak ada penjelasan mengenai inisiasi atau pemberhentian insulin, serta perubahan cara pemberian maupun persiapan insulin.¹³ Perkeni (2019) menuliskan algoritma strategi umum terapi insulin pada pasien RJ dewasa dengan DM2. Pada tahap awal, pasien diberikan insulin basal atau OAD non-insulin (metformin dengan atau tanpa insulin lainnya. Insulin basal diberikan dengan dosis 5-10 U/hari (estimasi BB pasien adalah 50 kg) dan penyesuaian 10-15% (2-4 U) yang dilakukan 1- 2 kali seminggu hingga tercapai sasaran GDP. Jika terjadi hipoglikemia, tentukan dan atasi penyebab, serta turunkan dosis insulin basal menjadi 4 unit (10-20%). Jika GDP tercapai namun HbA1c $\geq 7\%$ (atau jika dosis > 0,5 IU/kgBB/hari), maka atasi GDPP dengan insulin prandial (pertimbangkan untuk memberikan *glucagon like peptide-1 receptor agonist* [GLP-1RA]). Koreksi GDPP dimulai dengan menambahkan 1 injeksi insulin kerja cepat sebelum makan terbesar atau mengganti insulin basal dengan insulin premix 2 kali sehari, atau menambahkan ≥ 2 injeksi insulin kerja cepat sebelum makan (basal-bolus).⁵

Downie *et al.* (2016) dalam artikelnya merangkum publikasi bukti klinis yang secara langsung membandingkan terapi yang direkomendasikan pada DM2 yaitu rejimen basal-plus (1-2 kali injeksi insulin prandial yang

ditambah ke insulin basal) dan penggunaan insulin premix analog (1-2 kali injeksi sehari yang mengandung insulin basal dan prandial dalam sekali suntik). Dalam artikel tersebut disimpulkan bahwa intensifikasi insulin dibutuhkan untuk mengurangi GD plasma post-prandial (PPG, *post-prandial glucose*) di mana kendali dari PPG sangat penting dalam menurunkan mortalitas dan komplikasi kardiovaskuler terkait diabetes. Intensifikasi insulin dilakukan dengan cara melanjutkan insulin basal dan menambahkan insulin prandial (kerja cepat) hingga tiga kali sehari (rejimen basal-bolus penuh).¹⁶

Desain dan pengembangan produk insulin terus dilakukan, salah satunya insulin monomerik yang lebih cepat diabsorpsi dengan tetap mengacu pada insulin manusia analog. Analog-analog ini memerlukan sifat lambat secara imunologis, memiliki potensi biologis dan jalur metabolisme yang sama dengan insulin manusia, tahan terhadap stres fisik dan kimiawi, dan pada akhirnya, memberikan produk kelas farmasi yang sesuai. Insulin glulisine merupakan insulin kerja cepat analog mirip insulin manusia yang terbuat dari fusi protein yang diproduksi oleh *E. coli* menggunakan teknologi DNA rekombinan. Keunggulan dari insulin glulisine adalah formulasinya yang menggunakan Polisorbat 20, sehingga dapat mempertahankan laju cepat disosiasi menjadi monomer setelah injeksi, menyebabkan absorpsi dan onset kerja yang cepat dengan stabilitas tanpa membutuhkan Zinc.¹⁷

Penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan metode *double blind* dan *two-way crossover* yang dilakukan oleh Bolli *et al.* (2011) secara multinasional membandingkan farmakokinetik dan farmakodinamik dari insulin glulisine dan aspart yang diberikan secara bolus subkutan pada 30 pasien DM2 dengan obesitas. Injeksi insulin glulisine atau aspart sama-sama diberikan 2 menit sebelum makan. Penelitian ini menunjukkan pemberian glulisine dibandingkan aspart memberikan dampak kadar GD plasma awal yang lebih rendah ($137,4 \pm 33,2$ vs. $140,5 \pm 32,5$ mg / dL), area di bawah kurva (AUC_{0-1h}) yang lebih rendah (149 vs. 158 mgh/dL; $p=0,0455$), dan

rerata GD maksimal yang lebih rendah (170 vs. 181 mg/dL; $p= 0,0337$). Sementara konsentrasi insulin glulisine dibandingkan aspart menunjukkan konsentrasi puncak yang lebih tinggi secara signifikan (534 vs. 363 pmol/L, $p<0,0001$), serta area bawah kurva (AUC) yang lebih tinggi pada semua penilaian di durasi 0-1, 0-2, 0-4, dan 0-6 jam ($p<0,0001$).¹⁸

Daftar Rujukan :

1. Rubin DJ. Hospital Readmission of Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(4):16-24. doi:10.1007/s11892-015-0584-7
2. Hirschman KB, Bixby MB. Transitions in Care from the Hospital to Home for Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2014;27(3):192-195. doi:10.2337/diaspect.27.3.192
3. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119-1131. doi:10.2337/dc09-9029
4. Wu EQ, Zhou S, Yu A, et al. Outcomes associated with insulin therapy disruption after hospital discharge among patients with type 2 diabetes mellitus who had used insulin before and during hospitalization. *Endocr Pract.* 2012;18(5):651-659. doi:10.4158/EP11314.OR
5. (PERKENI) PEI. *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019*. PB Perkeni; 2019.
6. Rodriguez A, Magee M, Ramos P, et al. Best practices for interdisciplinary care management by hospital glycemic teams: Results of a society of hospital medicine survey among 19 U.S. hospitals. *Diabetes Spectr.* 2014;27(3):197-206. doi:10.2337/diaspect.27.3.197
7. Vivian Fonseca. Newly Diagnosed Diabetes/Newly Hyperglycemia in Hospital: What Should We Do? 2006;12(3):108-111. doi:10.4158/EP.12.S3.108
8. Nancy J. Wei, David M. Nathan and DJW. Glycemic Control After Hospital Discharge In Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Randomized Pilot Study Of Daily Remote Glucose Monitoring. *Endocr Pr.* 2015;21(2):1-11. doi:10.4158/EP14134.OR

9. Donihi AC. Practical Recommendations for Transitioning Patients with Type 2 Diabetes from Hospital to Home. *Curr Diab Rep.* 2017;17(7):51-61. doi:10.1007/s11892-017-0876-1
10. Peterson G. Transitioning From Inpatient to Outpatient Therapy in Patients with In-Hospital Hyperglycemia. *Hosp Pract.* 2011;39(4):87-95. doi:10.3810/hp.2011.10.927
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149. doi:10.2337/dc14-2441
12. Kodner C, Anderson L, Pohlgeers K. Glucose Management in Hospitalized Patients. *Am Fam Physician.* 2017;96(10):648-654.
13. Bain A, Nettleship L, Kavanagh S, Babar ZUD. Evaluating insulin information provided on discharge summaries in a secondary care hospital in the United Kingdom. *J Pharm Policy Pract.* 2017;10(1):1-9. doi:10.1186/s40545-017-0113-y
14. Kimmel B, Sullivan MM, Rushakoff RJ. Survey on transition from inpatient to outpatient for patients on insulin: What really goes on at home? *Endocr Pract.* 2010;16(5):785-791. doi:10.4158/EP10013.OR
15. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2934-2939. doi:10.2337/dc14-0479
16. Downie M, Kilov G, Wong J. Initiation and Intensification Strategies in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2016;7(4):641-657. doi:10.1007/s13300-016-0199-2
17. Becker RHA. Insulin glulisine complementing basal insulins: A review

of structure and activity. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(1):109-121.
doi:10.1089/dia.2006.0035

18. Bolli, G.B., S. Luzio, S. Marzotti, F. Porcellati, C. Sert-Langeron, B. Charbonnel, Y. Zair DRO. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2011;13(3):251-257.
doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01343.x

*Management of Hyperglycemia in Diabetic Patients During
Perioperative Period*

**MANAJEMEN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN DIABETES
SELAMA PERIODE PERI-OPERATIF**

DR. Dr. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD

Tindakan operasi pada pasien diabetes memiliki banyak tantangan tersendiri, salah satunya upaya pengendalian gula darah (GD) baik sebelum maupun sesudah operasi. Pasien memerlukan manajemen perioperatif yang baik agar tindakan operasi memberikan luaran operasi yang diharapkan. Periode perioperatif sendiri terbagi menjadi masa sebelum, durante dan pasca operasi yang pada pasien diabetes melitus (DM) mencakup bukan hanya farmakoterapi, melainkan juga melingkupi manajemen nutrisi dan cairan, pemantauan dan kendali GD, serta perhatian khusus pada populasi usia lanjut.¹ Tahap pra-operasi mencakup periode sejak keputusan tindakan operasi dibuat hingga pasien memasuki ruang operasi, tahap masuk rumah sakit (RS) merupakan saat di mana pasien ditransfer ke meja operasi dan berlanjut hingga pasien ditransfer ke area pemulihan pasca-operasi, sedangkan tahap pasca-operasi dimulai sejak pasien masuk ruang pemulihan dan berlanjut hingga perawatan terkait operasi selesai.²

Hiperglikemia peri-operatif menjadi salah satu masalah yang harus diatasi untuk mencegah morbiditas dan mortalitas pasien dengan program operasi. Dilaporkan hiperglikemia peri-operatif terjadi pada 20-40% pasien yang menjalani operasi umum dan sekitar 80% pada pasien setelah operasi jantung. Sebuah laporan terbaru tentang pemeriksaan glukosa di tempat perawatan yang dilakukan pada 3 juta pasien di 575 RS Amerika melaporkan hiperglikemia (GD >180 mg/dL) terjadi pada 32% dari seluruh pasien perawatan intensif (ICU) dan non-ICU. Kebanyakan pasien dengan hiperglikemia telah berstatus DM, namun 12-30% pasien yang mengalami

hiperglikemia intra- dan/atau pasca-operasi tidak memiliki riwayat DM sebelum operasi, sebuah kondisi yang sering dideskripsikan sebagai “stres hiperglikemia”. Stres hiperglikemia biasanya hilang saat penyakit akut atau stres akibat pembedahan mereda. Namun studi *cross-sectional* dan longitudinal menunjukkan bahwa antara 30-60% pasien ini mengalami gangguan intoleransi karbohidrat saat dinilai dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO) setelah keluar dari RS. Selanjutnya, 60% dari pasien yang dirawat dengan *newly hyperglycemia* terkonfirmasi sebagai DM pada 1 tahun sesudahnya. Pengukuran HbA1c pada pasien dengan hiperglikemia selama rawat inap (RI) memberikan kesempatan untuk membedakan pasien dengan stres hiperglikemia dari penderita DM yang sebelumnya tidak terdiagnosis (HbA1C $\geq 6,5\%$ diidentifikasi sebagai penderita DM).¹

Terdapat beberapa beberapa hal yang dapat meningkatkan risiko hiperglikemia selama operasi. Dari jenis operasinya, hiperglikemia lebih berisiko terjadi pada prosedur invasif, lokasi anatomi seperti toraks dan abdomen (dibandingkan ekstremitas), anestesi umum (dibandingkan epidural), dan penggunaan cairan dekstrosa $>5\%$ saat operasi. Dari sisi kondisi pasien pada periode peri-operatif, pasien yang mendapat glukokortikoid, nutrisi parenteral (dibandingkan enteral), serta mengalami penurunan aktivitas fisik lebih berisiko mengalami hiperglikemia. Sedangkan derajat penyakit, adanya defisiensi dan/atau resistensi insulin, usia tua, BMI lebih besar, HbA1c lebih tinggi, dan kadar GD di hari operasi menjadi prediktor stres hiperglikemia dari faktor pasien.³

Rata-rata penderita DM membutuhkan lebih banyak RI, durasi rawat yang lebih lama, dan biaya penanganan yang lebih mahal dibanding bukan penderita DM. Total perkiraan biaya pengelolaan pasien yang didiagnosis DM pada tahun 2012 adalah \$245 miliar, meningkat 41% dari estimasi tahun 2007, dengan persentase terbesar (43% dari total biaya medis) yang dihabiskan untuk RI di RS. Penderita DM yang dirawat di RS umumnya cenderung berusia lebih tua, kurang aktif, dan berdasarkan pengukuran

tingkat HbA1C kendali glikemik mereka kurang agresif. Selanjutnya, penderita DM menjalani prosedur dan operasi tertentu lebih sering dibandingkan non-DM dan mengalami peningkatan angka morbiditas dan mortalitas ketika sakit parah.⁴

Banyak literatur yang menunjukkan hubungan yang jelas antara hiperglikemia perioperatif dan hasil klinis yang merugikan. Efek hiperglikemia dan DM akan memicu komplikasi pasca-operasi seperti infeksi, keterlambatan penyembuhan luka, jejas neurologi dan mortalitas pasca-operasi. Peningkatan resistensi insulin yang dipicu oleh stres operasi dan sinyal nosiseptif saat operasi adalah faktor yang berkontribusi secara signifikan. Terdapat peningkatan 30% kejadian merugikan pasca-operasi untuk setiap 20 mg/dL peningkatan GD intra-operatif. Penelitian retrospektif pada 431.480 operasi di Universitas Duke menemukan asosiasi kuat antara parameter perioperatif HbA1c dan GD. Glukosa dan mortalitas berasosiasi positif untuk kasus nonkardiak dengan mortalitas 1,0% pada rerata GD 100 mg/dL dan 1,6% pada rerata GD 200 mg/dL. Untuk prosedur jantung, terdapat hubungan berbentuk U antara glukosa dan mortalitas, berkisar dari 4,5% pada 100 mg/dL hingga titik terendah 1,5% pada 140 mg/dL dan meningkat lagi menjadi 6,9% pada 200 mg/dL.⁵

Mekanisme dasar yang mengaitkan hiperglikemia dengan hasil yang buruk tidak sepenuhnya dipahami. Penelitian menunjukkan perubahan fisiologis yang mungkin terjadi pada keadaan hiperglikemik berkontribusi pada hasil yang buruk. Kadar GD yang meningkat mengganggu fungsi neutrofil, menyebabkan produksi berlebih *reactive oxygen species* (ROS), asam lemak bebas (*free fatty acids* [FFA]) dan mediator inflamasi. Perubahan patofisiologis ini berkontribusi pada kerusakan sel langsung, disfungsi vaskular dan disfungsi imun. Bukti substansial menunjukkan bahwa koreksi hiperglikemia dengan administrasi insulin mengurangi komplikasi RS dan menurunkan mortalitas di pasien jantung dan bedah umum. Respon tubuh terhadap operasi dan anestesi akan menyebabkan stres

metabolik yang mengganggu keseimbangan antara produksi glukosa hati dan pemakaian glukosa di jaringan perifer. Terjadi peningkatan sekresi hormon kontra-regulasi (katekolamin, kortisol, glukagon, dan hormon pertumbuhan), menyebabkan pelepasan berlebih dari sitokin inflamasi termasuk TNF- α , IL-6 dan IL-1 β . Kortisol meningkatkan produksi glukosa hati, merangsang katabolisme protein dan mempromosikan glukoneogenesis, mengakibatkan peningkatan kadar GD. Lonjakan katekolamin meningkatkan sekresi glukagon dan menghambat pelepasan insulin oleh sel β pankreas. Selain itu, peningkatan hormon stres menyebabkan peningkatan lipolisis dan konsentrasi FFA yang tinggi. Peningkatan FFA telah terbukti menghambat pengambilan glukosa yang distimulasi insulin dan membatasi kaskade sinyal intraseluler di otot rangka yang bertanggung jawab untuk aktivitas transportasi glukosa. Bukti juga menunjukkan bahwa TNF- α mengganggu sintesis dan/atau translokasi dari transporter glukosa GLUT-4 mengurangi pengambilan glukosa di jaringan perifer. Proses menghasilkan keadaan kerja insulin yang berubah, yang mengarah ke keadaan resisten insulin relatif yang paling menonjol pada hari pertama pasca operasi dan dapat bertahan selama 9-21 hari setelah operasi.¹

Tinjauan Umum Manajemen Peri-operatif Pasien Diabetes

Pasien DM yang menjalani prosedur operasi memiliki catatan lebih, seperti DM harus terkontrol sebelum operasi elektif, terjaminnya kebutuhan insulin (menghindari defisiensi dan mengantisipasi peningkatan kebutuhan insulin), keterlibatan penyedia layanan diabetes terhadap manajemen perioperatif, instruksi yang jelas terkait manajemen diabetesnya baik pra-maupun pasca-operasi. Pasien yang menjalani tindakan *one day care* harus dijelaskan mengenai tatalaksana diabetes pasca-operasi, memahami panduan manajemen pasca-operasi dan memiliki akses ke profesional saat GD tidak terkontrol. Catatan lain berupa himbauan umum seperti tidak menyeter di

hari operasi dan manajemen peri-operatif bersifat individual tergantung kondisi pasien.¹

Berbagai macam pedoman menjelaskan tentang manajemen hiperglikemia pada pasien perioperatif, namun prinsipnya secara umum mencakup: (1) pasien penyakit kritis atau operasi emergensi dengan hiperglikemia berat sebaiknya menggunakan insulin IV (dipilih karena koreksi GD yang lebih cepat) diiringi pemantauan tiap jam; (2) pasien dengan penyakit non-kritis atau operasi elektif, masih dapat diberikan insulin SC (basal, prandial, dan koreksi) yang dititrasi secara bertahap; (3) GD pada pasien peri-operatif dijaga pada rentang 140- 180 mg/dL, tetapi pada pasien dengan risiko hipoglikemia (seperti usia lanjut atau pasien hemodialisis), sasaran dapat dilonggarkan menjadi <200 mg/dL; (4) pemantauan GD pasca-operasi dilakukan selama sekitar dua hari, menyesuaikan puncak kadar kortisol selama yaitu pada 2 -3 hari pasca operasi; (5) tindakan elektif dapat ditunda pada pasien dengan GD pra-operasi >400/500 mg/dL atau mengalami hiperglikemia emergensi (KAD atau SHH); Keputusan untuk menunda operasi untuk mengontrol GD harus mempertimbangan manfaat dan risiko dari tindakan operasi tersebut, terutama pada kasus operasi emergensi.^{1,6}

Manajemen Periode Pra-Operatif

Sebagai langkah awal, semua pasien yang akan menjalani operasi dilakukan penilaian pra-operasi sebelum mengambil strategi manajemen diabetes. Beberapa hal yang di evaluasi antara lain; tipe diabetes (DM1/DM2), tipe dan frekuensi obat harian, kendali metabolik sebelum operasi (nutrisi, cairan/elektrolit, GD), ada tidaknya penyakit vaskular (jantung, otak, atau komplikasi diabetes yang dapat mengganggu prosedur), tipe operasi (emergensi/elektif, prosedur mayor/minor, jenis anestesi), durasi puasa sebelum dan sesudah operasi, serta identifikasi pasien risiko tinggi

yang membutuhkan perawatan ketat. Pada pasien yang menggunakan insulin, pemantauan GD harus sering dilakukan untuk memastikan bahwa GD berada dalam rentang normal (140-180 mg/dL), termasuk sebelum dan sesudah makan serta sebelum tidur. Terapi berupa nutrisi dan puasa, pemantauan GD dan farmakoterapi merupakan langkah yang harus diambil secara simultan.¹

1. Puasa dan Nutrisi

Sebelum tindakan operasi atau prosedur pemeriksaan usus dan beberapa pemeriksaan radiologi, pasien umumnya diminta untuk puasa/nihil per oral (NPO). Pada saat puasa, disarankan untuk memberi dukungan nutrisi (dekstrosa) sewaktu pasien sudah melewati (*missed*) satu waktu makan. Hal ini dilakukan untuk mencegah hipoglikemia dan lipolisis yang dapat menyebabkan ketosis, terutama pada pasien DM yang mendapat insulin kerja panjang atau obat sulfonilurea. Beberapa peneliti juga telah memeriksa peran infus glukosa pra-operasi (*vs.* puasa) dan efek resistensi insulin pasca-operasi. Hasilnya melaporkan penurunan resistensi insulin pasca-operasi pada pasien yang menjalani kolesistektomi terbuka elektif bila diberikan infus glukosa sebelum operasi dibandingkan dengan pasien dengan puasa konvensional semalam sebelum operasi. Selain itu, pemantauan glukosa dengan *fingerstick* harus dilakukan setiap 4-6 jam pada setiap pasien yang puasa, dengan insulin tambahan digunakan untuk mengoreksi hiperglikemia kembali ke nilai normal.¹

Puasa berkepanjangan dihindari pada pasien DM sehingga disarankan pasien DM terjadwal prosedur lebih awal dibandingkan pasien non-DM. Diet rendah karbohidrat memudahkan dosis insulin dan menghasilkan perbaikan kendali glukosa. Sebagian besar kebutuhan metabolik pasien RI dapat didukung dengan pemberian 25-35 kalori/kg/hari. Pasien penyakit kritis membutuhkan penurunan asupan kalori sekitar 15-25 kalori/kg/hari, sedangkan diet antara 1800-2000 kalori/hari sesuai untuk

kebanyakan pasien. Sebuah meta-analisis memeriksa formula makan lewat enteral pada pasien DM dan menunjukkan bahwa diet rendah karbohidrat tinggi asam lemak tunggal tak jenuh (*monounsaturated fatty acid* [MUFA]) lebih disukai daripada formula standar tinggi karbohidrat pada pasien RI dengan DM. Peningkatan GDPP yang berkurang 18-29 mg/dL dengan formulasi ini menunjukkan peningkatan kendali glukosa pada penderita diabetes.¹

2. Manajemen Glukosa

a. Obat anti diabetik (OAD) non-insulin

Pasien dalam terapi OAD non-insulin harus dilakukan pengaturan berdasarkan rencana tindakan yang akan dilakukan, kadar GD, dan kemampuan pasien untuk *intake* oral.^{1,4} Tabel 1 menjelaskan aturan OAD yang harus dihentikan pada saat H-1 maupun H-0 (hari operasi). Secara umum OAD oral dihentikan saat pasien sudah dipuasakan.

Tabel 1. Pemberian Antidiabetik Oral pada Periode Pra-Operatif^{1,4}.

Obat Anti Diabetes	H-1	H-0 (hari operasi) Intake oral normal pada hari yang sama/ operasi minimal invasive	H-0 (hari operasi) Intake oral pasca-op menurun; operasi luas; Hemodialisa
Sulfonylureas	+	-	-
Metformin	+	+	-
Thiazolidinediones	+	+	-
Alpha glucosidase inhibitor	+	+	-
GLP-1 agonists	+	-	-
DPP-4 inhibitors	+	+	-
SGLT2 inhibitors	-	-	-

* Tunda jika pasien memerlukan prosedur dengan kontras i.v, terutama pada GFR <45 ml/menit

ESO OHO : SU, risiko hipoglikemia; **Alpha glucosidase inh**, tidak berpengaruh selama puasa; **TZD**, risiko retensi cairan; **Metformin**, jika terjadi komplikasi ginjal selama pembedahan ~ risiko asidosis laktat; **GLP-1 agonists**, penundaan fungsi

gastrointestinal pasca op, **DPP-4 inh**, terutama berefek setelah makan, efek minimal selama puasa; **SGLT2 inh**, risiko KAD euglikemik, dehidrasi

Penggunaan metformin dihentikan sebelum operasi di negara Amerika Serikat dan Eropa akibat komplikasi fungsi ginjal yang mungkin timbul dalam intra-operasi (seperti ketidakstabilan hemodinamik atau penurunan perfusi ginjal) dan meningkatkan risiko asidosis laktat. Penghambat glukosidase alfa (akarbosa, miglitol) melemahkan efek oligosakarida dan disakarida di *brush border* usus, secara efektif menurunkan penyerapan glukosa setelah makan. Namun, dalam kondisi puasa sebelum operasi, obat ini tidak berpengaruh dan sebaiknya dihentikan sampai pasien kembali makan. Mekanisme aksi Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) mirip dengan metformin dan tetapi tidak terkait dengan asidosis laktat. Meski demikian, obat ini umumnya dihentikan karena mereka bukan sekretagog (pemicu sekresi) insulin dan juga dapat menyebabkan retensi cairan pada fase pasca-operasi. Sulfonilurea (glibenklamid, glimepiride, dan glipizide) memicu produksi insulin dan dapat menyebabkan hipoglikemia pada pasien puasa pra-operasi. Jika seorang pasien tidak sengaja mengonsumsi sulfonilurea pada hari operasi, prosedur mungkin masih bisa dilakukan, namun sangat penting dilakukan pemantauan GD ketat dan mungkin diperlukan dekstroza IV. *Glucagon like peptide-1 receptor agonist* (GLP-1RA; exenatide, liraglutide) dihentikan pada hari operasi karena memperlambat motilitas gaster dan dapat menunda kembalinya fungsi gastrointestinal selama fase pemulihan. Karena laporan KAD yang terjadi bersamaan dengan terapi penghambat *sodium glucose co-transporters* (SGLT-2), rekomendasi dari pedoman adalah menghentikan obat pada pasien yang menjalani operasi darurat dan menahan pengobatan 24 jam sebelum operasi elektif atau prosedur invasif. Terakhir, karena *dipeptidyl peptidase-4 inhibitor* (DPP-4i; sitagliptin, linagliptin) bekerja dengan mekanisme bergantung glukosa

(mengurangi risiko hipoglikemia bahkan pada pasien puasa), obat ini mungkin dilanjutkan jika perlu. Namun, obat-obatan ini terutama mengurangi kadar GD setelah makan dan efeknya akan sangat minim pada pasien puasa pra operasi.^{1,4}

b. Terapi insulin subkutan

Insulin prandial SC dihentikan ketika puasa dimulai, apabila terdapat peningkatan kadar GD saat puasa diatas batas normal, dapat diberikan insulin kerja cepat sebagai dosis koreksional yang tidak lebih tinggi dibanding dosis prandial. Basal insulin SC dilanjutkan pada H-1 operasi pada dosis yang sama, tetapi jika GDP cenderung <100mg/dL dan ada risiko hipoglikemia, pertimbangkan menurunkan dosis basal insulin 20-30% pada malam sebelum operasi. Pertimbangkan pemberian dukungan nutrisi parenteral (dekstrosa 5%, 10%) saat sudah melewati jam makan yang rutin (sekitar 6 jam dari jam makan terakhir) atau jika GD <100-140 mg/dL. Pemantauan GD dilakukan setiap 1-4 jam. Terakhir, penting untuk memastikan jenis DM, sebab pasien DM1 harus tetap melanjutkan pengganti insulin basal karena risiko KAD sebelum operasi (dimulai dari dosis 0,2 - 0,3 U/kg/hari dengan insulin kerja panjang).^{1,4}

c. Prosedur/operasi elektif

Pada pasien DM yang menjalani operasi elektif dengan GD terkendali, tidak perlu dilakukan perubahan rejimen antidiabetes dan dapat diberikan obat sesuai yang biasa dikonsumsi (oral atau injeksi) dengan mengikuti regulasi H-1 dan H-0 (Tabel 1). Pemantauan gula darah dilakukan setiap 4-6 jam saat mulai puasa. Sedangkan pada pasien dengan GD tidak terkendali dilakukan peningkatan intensitas insulin subkutan atau diberikan insulin intravena IV sesuai protokol dengan pemantauan GD setiap 1-4 jam.^{1,4}

d. Prosedur/Operasi emergensi

Pada prosedur emergensi, kendali glikemik pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu baik dan buruk. Pasien dengan kendali glikemik baik rejimen antidiabetes yang sudah didapat (oral atau injeksi) dengan mengikuti regulasi H-1 dan H-0 (Tabel 1) dan GD dipantau setiap 4-6 jam. Pada pasien yang baru diketahui menderita DM (NDM, *newly diabetes mellitus*), GD dipantau setiap 4-6 jam dan dapat diberikan insulin dosis koreksional jika dibutuhkan. Sedangkan pada pasien dengan kendali glikemik buruk, diberikan insulin IV sesuai protokol dengan pemantauan GD setiap 1-4 jam. Dosis koreksional dapat digunakan pada hiperglikemia dengan kadar GD yang tidak terlalu tinggi selama dipuasakan (GD 180-250 mg/dL).^{1,4}

e. Dosis koreksional insulin

Metode dosis koreksi murni (SSI, *sliding scale insulin*) digunakan pada hiperglikemia dengan kadar yang tidak terlalu tinggi saat dipuasakan (180-250 mg/dL). Dosis koreksional dengan insulin kerja cepat dapat dihitung dengan rumus berikut:

Dosis koreksional = (GD terukur-100) : faktor sensitivitas insulin

Faktor sensitivitas insulin = 1800 : DHT

Dosis harian total (DHT) setara dengan jumlah harian basal, prandial dan koreksional. Jika DHT tidak tersedia atau jika pasien hanya menggunakan obat oral di rumah, faktor sensitivitas insulin (penyebut) diestimasikan sebesar 40 agar memberikan kalkulasi insulin dosis koreksional yang aman. Pemilihan dosis insulin koreksi disesuaikan dengan GD serta kondisi pasien (dosis biasa, sensitif insulin [risiko hipoglikemia tinggi], dan resisten insulin [risiko hiperglikemia tinggi]). Inisiasi dosis koreksional juga disesuaikan dengan sarana dan prasarana, beberapa memulai insulin koreksional

dengan ambang GD >200 mg/dL. Algoritma rejimen dosis insulin koreksional dalam hiperglikemia perioperatif disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Dosis Insulin Koreksi pada Pasien Peri-operatif dengan Hiperglikemia

Gula Darah mg/dl (mM)	Sensitif Insulin* Usia >70th GFR <45ml/menit Tidak Ada Riwayat Diabetes	Normal Insulin	Resisten Insulin* IMT>35 kg/m ² TDH Insulin > 80 U > 20mg Pradnison per Hari
141-180 (7.7-10.0)	0	2	3
181-220 (10.0-12.2)	2	3	4
221-260 (12.2-14.4)	3	4	5
261-300 (14.4-16.6)	4	6	8
301-350 (16.6-19.4)	5	8	10
351-400(>22.2)	6	10	12
>400 (>22.2)	8	12	14

* Jika pasien termasuk dalam lebih dari satu kelompok pengobatan insulin, pilih kategori dengan *correction dose* terendah untuk meminimalkan risiko hipoglikemia.; IMT = indeks massa tubuh; GFR = *glomerular filtration rate*; TDH = total dosis harian

Sebuah penelitian RCT multisenter dilakukan oleh Umpierrez *et al.* (2011) untuk membandingkan efektivitas dan keamanan rejimen insulin basal bolus (glargine sekali sehari dan glulisine sebelum makan; n=104) dan SSI (4 kali sehari; n=107) pada pasien DM2 yang menjalani operasi bedah umum dan diberi nama *Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery* (RABBIT 2 surgery). Luaran yang dinilai berupa perbedaan kadar GD harian dan komplikasi pasca-operasi Penelitian ini menunjukkan rejimen basal bolus dibandingkan SSI memberikan rerata kadar GD setelah hari pertama lebih rendah (145 ± 32 vs. 172 ± 47 mg/dL; $p < 0.01$). pasien dengan kadar GD <140 mg/dL lebih banyak (55% vs. 31%; $p < 0.001$), dan reduksi luaran berupa komplikasi gabungan lebih tinggi (24.3 vs. 8.6%; OR 3.39 (95% CI 1.50–7.65); $p = 0.003$). Namun kejadian

hipoglikemia ($GD < 70$ mg/dL) lebih tinggi pada rejimen basal-bolus dibandingkan SSI (23.1% vs. 4.7%, $p < 0.001$), meski tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap frekuensi hipoglikemia berat ($GD < 40$ mg/dL) di antara kedua kelompok ($p = 0,057$).⁷

f. Insulin intravena

Insulin IV diindikasikan pada kasus emergensi, hiperglikemia berat, dan GD tidak terkendali dengan dosis optimal basal-bolus atau basal-plus dosis koreksional. Inisiasi terapi insulin IV dapat dilakukan pada pasien yang tidak pernah mendapat terapi insulin sebelumnya atau dapat diperkirakan berdasarkan kebutuhan insulin subkutan yang sedang digunakan. Pada pasien DM1, dimulai dengan dosis 0,5-1 U/jam sedangkan pada DM2 dimulai dengan dosis 2-3 U/jam atau lebih tinggi.^{1,4} *Variable Rate Intravenous Insulin Infusion* (VRIII) merupakan salah satu protokol hiperglikemia selain *Sliding Scale Insulin* (SSI) dan *Fixed Rate Intravenous Insulin Infusion* (FRIII). Protokol VRIII menggunakan pendekatan perubahan GD (ΔGD). Jika GD meningkat dibandingkan pemeriksaan sebelumnya, maka dosis insulin IV dinaikkan; jika penurunan GD kurang dari sasaran, maka dosis insulin IV dinaikkan; dan jika penurunan GD sesuai dengan sasaran, maka dosis insulin IV dipertahankan.^{1,8}

Tabel 3. Titiasi *Variable Rate Intravenous Insulin Infusion*^{1,8}

GD mg/dL(mM)	Jika GD meningkat dari pengukuran sebelumnya	GD menurun dari pengukuran sebelumnya <30mg/dL	GD menurun dari pengukuran sebelumnya >30mg/dL
>241 (13.4)	Tingkatkan titrasi 3U/jam	Tingkatkan titrasi 3U/jam	Tidak berubah
211-240 (11.7-13.4)	Tingkatkan titrasi 2U/jam	Tingkatkan titrasi 2U/jam	Tidak berubah
181-210 (10-11.7)	Tingkatkan titrasi 1U/jam	Tingkatkan titrasi 1U/jam	Tidak berubah
141-180 (7.8-10)	Tidak berubah	Turunkan titrasi ½ U/jam	Tidak berubah
110-140 (6.1-7.8)	Tidak berubah	-	Infus insulin sebelumnya
(5,5-6.1)	1.Stop infus insulin 2.Cek GD setiap jam. 3.Memulai kembali infus dengan kecepatan ½ dari sebelumnya jika GD >180mg/dL.		
71-99 (3.9-5.5)	1.Stop infus insulin 2.Cek GD setiap 30 menit hingga GD>100 mg/dL (5.5mM). 3.Cek GD setiap jam. 4.Memulai kembali infus dengan kecepatan ½ dari sebelumnya jika GD >180mg/dL.		
70 (3.9) atau kurang	Jika GD = 50-70 (2.8-3.9mM) 1.Memasukkan 25ml D50%. 2.Cek GD setiap 30 menit hingga GD>100 mg/dL (5.5mM). Jika GD <50 (2.8mM) 1.Memasukkan 50ml D50%. 2.Cek GD setiap 15 menit hingga GD>100 mg/dL (5.5mM).		

3. Jika $GD > 70 \text{ mg/dL}$, cek GD setiap 30 menit hingga $> 100 \text{ mg/dL}$.
Ulangi 50 cc D50% apabila $GD < 50 \text{ mg/dL}$ kedua kalinya dan mulai
infus D10%..

4. Setelah $GD > 100 \text{ mg/dL}$ (5.5mM), cek GD setiap jam.

1. Jika $GD > 180 \text{ mg/dL}$, mulai infus insulin
2. Pertimbangkan dosis bolus $[(GD - 100)/40]$
3. Kecepatan awal pada $GG/100 = \dots \text{ U / jam}$
4. Periksa GD setiap jam dan perbaiki sesuai tabel

Cairan untuk dijalankan bersama VRIII⁸

- VRIII dan larutan substrat harus diberikan melalui jalur infus kanula tersendiri yang mencakup katup satu arah antisifon yang sesuai. Tidak ada obat atau cairan lain yang boleh diberikan melalui jalur kanula khusus ini.
- Cairan rumatan awal yang akan digunakan bersama VRIII adalah dekstrosa 5% dalam larutan garam 0,45% dengan tambahan kalium klorida dengan laju sekitar 1–1,25 ml/k/jam hingga maksimum 90ml/jam. Praktik mengganti glukosa 5% dengan NaCl 0,9% berdasarkan glukosa serum tidak dianjurkan.
- Untuk mencegah hipoglikemia, larutan substrat yang mengandung glukosa tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba, terutama selama transfer.
- Cairan resusitasi tambahan jika diperlukan harus diberikan melalui jalur kanula kedua / kanula vena sentral
- Pemberian cairan substrat dengan glukosa secara terus-menerus untuk memungkinkan pemberian insulin secara terus-menerus adalah wajib pada pasien puasa dengan DM tipe 1. Namun, ini mungkin tidak perlu pada pasien dengan DM tipe 2. Pasien yang sedang ditetapkan pada nutrisi parenteral total (TPN) dalam perawatan kritis umumnya tidak memerlukan larutan substrat tambahan.

Manajemen Periode Intra-Operatif

Manajemen intraoperatif lebih sering dilakukan oleh sejawat anestesi, tetapi laju IV intra-operasi boleh dianjurkan oleh internis sebelum operasi dimulai sebagai bahan pertimbangan spesialis anestesi. Sasaran kadar GD intra-operatif bergantung pada durasi operasi, tingkat invasif prosedur pembedahan, jenis teknik anestesi, dan waktu yang diharapkan untuk mengembalikan asupan oral dan terapi antidiabetik rutin. Panduan merekomendasikan agar kadar GD intra-operatif dipertahankan pada kadar <180 mg/dL.¹

Hiperglikemia ($GD >180$ mg/dL) diterapi dengan insulin kerja cepat SC atau dengan infus insulin IV. Pasien menjalani operasi RJ atau prosedur dengan durasi pendek (<4 jam di ruang operasi) menjadi indikasi pengobatan insulin SC. Selain itu, insulin kerja cepat SC juga dapat digunakan untuk memperbaiki hiperglikemia selama RI pada pasien dengan prosedur invasif minimal, dengan harapan hemodinamik lebih stabil dan memungkinkan dimulainya *intake* oral lebih awal. Pemantauan GD dilakukan setiap 2-4 jam pada operasi elektif, operasi minor atau kendali glikemik baik, dan setiap 1-2 jam pada operasi emergensi, operasi mayor atau kendali glikemik buruk. Pasien dengan kendali glikemik baik tidak memerlukan dosis koreksional. Infus insulin IV dianjurkan pada pasien yang menjalani prosedur sebagai antisipasi terjadinya perubahan hemodinamik, pergeseran cairan yang signifikan, perkiraan perubahan suhu (hipotermia pasif atau pendinginan aktif, kemoterapi hipertermik intraperitoneal), penggunaan inotropik atau waktu operasi yang lama (> 4 jam) karena variable-variabel ini mengubah penyerapan dan distribusi insulin SC. Farmakokinetik yang tidak dapat diandalkan dapat menyebabkan hiperglikemia persisten atau sebaliknya, hipoglikemia mendadak. Oleh karena ini, infus insulin IV. digunakan pada pasien penyakit kritis atau mereka yang menjalani operasi jantung. Pada pasien dengan kendali glikemik buruk yang belum mendapat insulin IV

dengan GD $<300\text{mg/dL}$ diberikan dosis koreksional (Tabel 2), sedangkan bila GD $\geq 300\text{mg/dL}$ diberikan insulin IV yang dititasi (Tabel 3).^{1,4}

Manajemen Periode Pasca-Operasi

Kendali glukosa pada pasien bedah non-kritis dan non-ICU dikelola dengan insulin SC. Selama masa pemulihan di unit perawatan pasca anestesi (PACU), pemeriksaan GD perlu dilanjutkan pada setidaknya setiap 2 jam untuk semua pasien diabetes, dan untuk non-diabetes yang diterapi dengan insulin di ruang operasi. Sasaran GD pasca-operasi adalah $140\text{--}180\text{ mg/dL}$. Dosis koreksional insulin kerja cepat diberikan untuk GD $>180\text{ mg/dL}$.¹ Pasien yang telah selesai melakukan operasi dikategorikan berdasarkan kondisinya (kritis atau non kritis) dan kemampuan intake oralnya (baik atau buruk). Pada pasien kritis lebih dipilih protokol insulin IV dan pada pasien non kritis dipilih rute SC. Pasien yang tidak bisa mendapat nutrisi per oral diberikan infus glukosa sebagai pemeliharaan, sedangkan pasien yang bisa makan per oral tidak membutuhkan infus glukosa dan dapat melanjutkan obat antidiabetes (oral/insulin).⁸ Pasca operasi, kendali glikemik pada pasien sakit kritis dikelola dengan infus insulin kontinyu. Ketika pasien ICU siap dipindahkan ke bangsal umum, dibutuhkan perintah transisi yang sesuai dari insulin IV ke insulin SC terjadwal untuk mencegah *rebound* hiperglikemia. Hal ini sangat penting terutama pada pasien dengan DM1, karena menghentikan atau menunda insulin hanya beberapa jam dapat menyebabkan timbulnya KAD.¹

Pada pasien non-kritis yang dirawat di ruang biasa, status nutrisi terbagi menjadi dua, yaitu puasa (nutrisi parenteral) dan makan (per oral atau melalui NGT) (lihat tabel 4). Pada pasien puasa digunakan rejimen basal-plus yang menggunakan insulin basal kerja panjang sekali sehari ditambah insulin dengan dosis koreksional kerja cepat untuk menangani GD $>180\text{ mg/dL}$. Sedangkan pada pasien yang makan digunakan regimen basal-bolus, yaitu penggunaan insulin basal kerja panjang ditambah insulin kerja cepat

prandial (saat makan). Pada pasien yang tidak makan (nutrisi parenteral) tidak dibutuhkan insulin prandial, tetapi mungkin dibutuhkan insulin basal terutama pada pasien dengan GD tidak terkontrol dan DM yang lama, serta pemberian dosis koreksi secara SC. Sebaliknya dengan pasien yang dapat makan sendiri, membutuhkan dosis prandial diatas kebutuhan basal (rejimen basal-bolus), dan pada pasien dengan NGT juga membutuhkan dosis prandial yang disesuaikan dengan jadwal makan diatas kebutuhan basalnya.⁹

Tabel 4. Strategi Kendali Glikemik Pasca-Operasi

Kondisi Pasien	Jenis Insulin	Total Dosis Harian Sensitif Insulin* Usia >70 th , GFR <45ml/menit	Total Dosis Harian Normal Insulin	Total Dosis Harian Resisten Insulin* IMT>35 kg/m ² , > 20mg Prednison per Hari
Puasa/Intake oral buruk/Diet jernih REGIMEN BASAL PLUS	BASAL (Glargine/Detemir)	0.1-0.15 U/kg/hari	0.2-0.25 U/kg/hari	0.3 U/kg/hari
	CORRECTIONAL (Kerja cepat)	Tes GD setiap 6 jam Terapi GD > 180mg/dL menggunakan CD (Tabel 2)		
Intake oral normal saat makan REGIMEN BASAL BOLUS	BASAL (Glargine/Detemir)	0.1-0.15 U/kg/hari	0.2-0.25 U/kg/hari	0.3 U/kg/hari
	PRANDIAL (Lispro/Aspart)	0.1-0.15 U/kg/hari	0.2-0.25 U/kg/hari	0.3 U/kg/hari
	CORRECTIONAL (Kerja cepat)	Berikan 1/3 insulin prandial tiap makan Tes GD saat makan dan sebelum tidur. Terapi GD > 180mg/dL menggunakan CD (Tabel 2)		

* Jika pasien termasuk dalam lebih dari satu kelompok pengobatan insulin, pilih kategori dengan *correction dose* terendah untuk meminimalkan risiko hipoglikemia.; IMT = indeks massa tubuh; GFR = *glomerular filtration rate*

Pertimbangan Khusus

Pertimbangan khusus diberikan pada pasien lanjut usia dalam mengontrol gula perioperatif. Lansia rentan untuk terjadi hipoglikemia karena penurunan homeostasis kontra-regulasi hipoglikemia terkait usia yaitu: penurunan fungsi reseptor β adrenergik; penurunan respon glukagon

dan *growth hormone*; penurunan respon epinefrin dan kortisol pada lansia dengan DM. Penurunan fungsi ginjal pada lansia akan berisiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia, serta komplikasi ileus dan delirium pasca operasi. Sekitar 25% pasien lansia dengan DM2 mempunyai gangguan kognitif dan 43% pasien lansia memiliki komorbid multipel yang mempersulit manajemen gula darah dan deteksi hipoglikemia.⁶

Berdasarkan penjelasan di atas, dapat ditarik kesimpulan bahwa secara umum, prinsip penilaian awal dan tatalaksana awal pasien bedah emergensi dengan DM mencakup beberapa hal antara lain:⁸

1. Penilaian : kebutuhan resusitasi dan terapi; urgensi dari operasi; komorbiditas; kendali glikemik sekarang (GD dan keton); kebutuhan untuk protokol VRIII
2. Peresepan : cairan subtrat yang dibutuhkan untuk VRIII dan cairan untuk resusitasi, serta pastikan terapi emergensi untuk hiperglikemia dan hipoglikemia sudah tertulis.
3. Pelaksanan: tentukan metode yang digunakan untuk mengontrol gula darah (VRIII; atau maniulasi obat-obatan diabetes yang biasa; atau dengan FRIII jika pasien memiliki KAD) dan optimisasi selama di ruang operasi.
4. Pasca-operasi: penilaian risiko gagal ginjal akut perioperatif; rekonsiliasi obat dan menghentikan obat sesuai indikasi; serta penilaian risiko dan identifikasi pasien risiko tinggi untuk menilai tingkat kebutuhan perawatan pasca operasi.

Pemantauan ketat harus dilakukan dalam manajemen hiperglikemia. Pemberian insulin yang kurang tepat menimbulkan komplikasi hipoglikemia, yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien DM yang kritis dan memperpanjang waktu rawat inap/ICU. Secara umum dengan strategi manajemen gula yang baik, nilai luaran dari operasi tidak berbeda antara pasien DM dan pasien non-DM.^{1,5}

Daftar Rujukan :

1. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2017;126(3):547-560. doi:10.1097/ALN.0000000000001515
2. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(4):420-433. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03582.x
3. Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM. Stress Hyperglycemia During Surgery and Anesthesia: Pathogenesis and Clinical Implications. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):33. doi:10.1007/s11892-016-0721-y
4. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/284063
5. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan G-O, Dunson DB. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-788. doi:10.2337/dc17-2232
6. Lee P, Min L, Mody L. Perioperative Glucose Control and Infection Risk in Older Surgical Patients. *Curr Geriatr Reports*. 2014;3(1):48-55. doi:10.1007/s13670-014-0077-6
7. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-261. doi:10.2337/dc10-1407
8. Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K. The rationale and the strategies to achieve perioperative glycaemic control. *BJA Educ*. 2017;17(6):185-193. doi:10.1093/bjaed/mkw071
9. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-591. doi:10.2337/diacare.27.2.553

Management of Hyperglycemia Crisis: DKA and HHS

MANAJEMEN KRISIS HIPERGLIKEMIA: KETOASIDOSIS DIABETIK (KAD) DAN SINDROM HIPERGLIKEMIA HIPEROSMOLAR (SHH)

DR. Dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD, K-EMD

Ketoasidosis diabetik (KAD) maupun sindrom hiperglikemia hiperosmolar (SHH) adalah dua komplikasi metabolik paling serius dari diabetes melitus (DM) dengan gejala yang hampir mirip di antara keduanya. KAD menyebabkan lebih dari 500.000 jumlah hari rawat inap (RI) per tahunnya dengan perkiraan biaya pengobatan tahunan langsung dan tidak langsung sekitar 2,4 miliar USD atau 35 triliun rupiah. Studi epidemiologi terbaru menunjukkan peningkatan jumlah RI pasien KAD selama dua dekade terakhir. Mayoritas pasien KAD berusia antara 18-44 tahun (56%) dan 45-65 tahun (24%), dan hanya 18% pasien berusia <20 tahun. Dua pertiga pasien KAD memiliki diabetes melitus tipe 1 (DM1) dan sepertiganya memiliki diabetes melitus tipe 2 (DM2), dengan perbandingan yang sama antara laki-laki dan perempuan. KAD menjadi penyebab kematian tersering pada anak dan remaja dengan DM1. Pada pasien dewasa, mortalitas hanya terjadi <1%, tetapi meningkat hingga >5% pada lansia dan pasien dengan penyakit kritis. Kematian pada kondisi ini jarang disebabkan karena komplikasi metabolik berupa hiperglikemia atau ketoasidosis, namun karena penyakit pencetus yang mendasarinya. Mortalitas yang dikaitkan dengan SHH jauh lebih tinggi daripada yang dikaitkan dengan KAD, dengan data terbaru sebesar 5-20%. Prognosis dari kedua kondisi tersebut secara substansial diperburuk pada lansia dengan adanya koma, hipotensi, dan komorbiditas berat.¹

Ketoasidosis diabetik terjadi karena defisiensi insulin dengan hiperglikemia yang menyebabkan hilangnya air dan elektrolit (natrium, kalium, klorida) dan depleksi volume cairan ekstraseluler (ECFV) yang

dihasilkan. Kalium digeser keluar dari sel dan sebagai akibat dari peningkatan kadar glukagon dan defisiensi insulin absolut (dalam kasus DM1) atau tingkat katekolamin tinggi yang menekan pelepasan insulin (dalam kasus DM2), hingga terjadi kondisi ketoasidosis.^{1,2} Patogenesis KAD meliputi peran defisiensi insulin dan mekanisme hormon kontra-regulasi. Pada defisiensi relatif, kebanyakan disebabkan oleh akselerasi dari resistensi insulin yang tidak bisa diimbangi dengan produksi insulin sehingga terjadi penurunan kadar insulin relatif. Defisiensi insulin baik relatif atau absolut, memicu lipolisis yang memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas (*free fatty acids* [FFA]), melalui proses oksidasi beta di mitokondria dan dikonversi menjadi badan keton. Asetoasetat dan beta-hidroksibutirat adalah dua badan keton yang digunakan oleh tubuh sebagai energi saat kondisi puasa atau kelaparan. Badan keton bersifat asam sehingga produksi berlebih akan menurunkan cadangan basa di tubuh dan menurunkan pH darah, kondisi yang disebut sebagai ketoasidosis. Peningkatan kadar FFA di dalam darah juga akan menjadi substrat yang memicu pembentukan trigliserid sehingga menyebabkan kondisi hiperlipidemia. Sehubungan dengan defisiensi insulin, stres metabolik juga akan mengaktifkan hormon kontra-regulasi yang berkontribusi untuk glukoneogenesis, mekanisme yang seharusnya dicegah oleh insulin. Peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis disertai penurunan penggunaan glukosa akan menyebabkan kondisi hiperglikemia. Kadar GD yang tinggi akan menyebabkan diuresis osmotik sehingga tubuh kehilangan cairan dan elektrolit, dehidrasi, penurunan fungsi ginjal dan glikosuria.^{1,2} Patogenesis SHH sedikit berbeda dengan KAD dengan derajat dehidrasi lebih berat karena diuresis osmotik dan tidak ditemukan ketosis/ketonemia yang signifikan. Kondisi KAD dan SHH memiliki patofisiologi yang mirip, sehingga kedua kondisi ini dapat terjadi pada satu pasien secara bersamaan dan disebut sebagai sindrom *overlap* jika memenuhi kriteria diagnosis keduanya (biasanya terjadi pada kadar osmolalitas >320 mOsm).^{1,2,3}

Faktor pemicu atau presipitasi tersering pada kondisi KAD dan SHH adalah infeksi. Faktor lain yang dapat memicu diantaranya adalah pengobatan yang tidak adekuat, pengelolaan “hari sakit” yang buruk, dehidrasi, insufisiensi ginjal akut, infeksi, infark miokard, stroke, trombosis akut, penyakit endokrin yang lain (termasuk krisis tiroid), terapi steroid, thiazide, simpatomimetik, obat lain (seperti SGLT-2 inhibitor dan antipsikotik), alkohol, kokain, trauma, dan beberapa kondisi lain.^{1,2}

Diagnosis Krisis Hiperglikemia

Perjalanan klinis SHH relatif lebih lambat (hitungan hari-minggu) dibandingkan dengan KAD yang onsetnya lebih cepat (hitungan jam). Pada kedua kondisi KAD dan SHH, gambaran klinis klasik termasuk riwayat poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, muntah, dehidrasi, lemah, dan perubahan status mental. Gambaran klinis KAD meliputi gejala hiperglikemia, pernafasan *kussmaul*, nafas berbau aseton, kontraksi volume ekstraselular, mual, muntah dan sakit perut. Inflamasi ringan pada pankreas menyebabkan pelepasan hormon pankreas ke darah (hiperamilasemia), sehingga timbul gejala dispepsia dan nyeri perut (keluhan biasanya akan membaik dengan pemberian insulin). Jika tidak ditangani dengan baik, KAD dapat berlanjut menjadi syok, penurunan kesadaran hingga koma. Temuan klinis yang mendukung KAD adalah trias biokimia yaitu: hiperglikemia, ketogenesis, dan asidosis metabolik dengan spektrum klinis yang bervariasi dari ringan hingga berat.^{1,2}

Pada SHH, seringkali lebih banyak terjadi kontraksi volume ekstraselular dan penurunan tingkat kesadaran yang lebih parah (sebanding dengan peningkatan osmolalitas plasma). Selain itu, dalam SHH, mungkin ada berbagai presentasi neurologis, termasuk kejang dan keadaan seperti stroke (hemianopsia, hemiparesis), yang reversibel saat osmolalitas kembali normal. Trias SHH ditandai dengan hiperglikemia berat, hiperosmolaritas, dan dehidrasi tanpa adanya ketoasidosis yang signifikan. Presentasi klinis SHH biasanya lebih berat daripada KAD dengan gejala dehidrasi dan

hiperglikemia lebih signifikan, hipernatremia (berlawanan dengan KAD yang cenderung hiponatremia) dan hiperosmolar.^{1,2} Pemeriksaan penunjang berupa data biokimia sangat diperlukan untuk diagnosis KAD dan SHH dan terangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Data biokimia saat admisi pada pasien dengan KAD atau SHH

Parameter	HHS		DKA	
Glukosa (mg/dl)	930	± 83	616	± 36
Na (mEq/l)	149	± 3.2	134	± 1.0
K (mEq/l)	3.9	± 0.2	4.5	± 0.13
BUN (mg/dl)	61	± 11	32	± 3
Kreatinin (mg/dl)	1.4	± 0.1	1.1	± 0.1
pH	7.3	± 0.03	7.12	± 0.04
Bikarbonat (mEq/l)	18	± 1.1	9.4	± 1.4
3--hidroksibutirat (mmol/l)	1.0	± 0.2	9.1	± 0.85
Total osmolalitas*	380	± 5.7	323	± 2.5
IRI (nmol/l)	0.08	± 0.01	0.07	± 0.01
C-peptide (nmol/l)	1.14	± 0.1	0.21	± 0.03
Free fatty acids (nmol/l)	1.5	± 0.19	1.6	± 0.16
Human growth hormone (ng/ml)	1.9	± 0.2	6.1	± 1.2
Cortisol (ng/ml)	570	± 49	500	± 61
IRI (nmol/l) †	0.27	± 0.05	0.09	± 0.01
C-peptide (nmol/l) †	1.75	± 0.23	0.25	± 0.05
Glukagon (ng/ml)	689	± 215	580	± 147
Katekolamin (ng/ml)	0.28	± 0.09	1.78	± 0.4
Growth hormone (ng/ml)	1.1		7.9	
Gap: anion gap 12 (mEq/l)	11		17	

*Menurut rumus $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{urea (mmol/l)} + \text{glukosa (mmol/l)}$. † Nilai setelah pemberian tolbutamide intravena. IRI, insulin imunoreaktif.

Pada KAD, GD meningkat tidak terlalu tinggi >250 mg/dL bahkan bisa ditemukan KAD dengan euglikemia, berbeda dengan SHH dengan kadar GD yang cenderung tinggi hingga menyebabkan kondisi hiperosmolalitas. Produksi badan keton yang berlebih menjadi ciri khas KAD, sehingga dapat ditemui penurunan pH $<7,3$, penurunan bikarbonat hingga <18 mEq/L, dan peningkatan gap anion >12 mEq/L. Pada SHH badan keton tidak meningkat atau meningkat minimal, sehingga perubahan asam-basa tidak ditemui.⁴ Ketoasidosis diabetik dan SHH secara umum memiliki manajemen serupa, tetapi terdapat perbedaan pada prognosis keduanya. SHH memiliki presentasi klinis pada lebih banyak pada pasien usia tua dengan banyak komorbid sehingga luarannya lebih buruk dibandingkan dengan KAD.¹

Evaluasi awal pada pasien hiperglikemia berdasarkan klinis pasien yang mencakup evaluasi metabolik, evaluasi penyakit infeksius, dan skrining komplikasi/ komorbid. Pemeriksaan awal dilakukan sesuai indikasi dan *setting* klinis, dimulai dari pengecekan kadar GD, dilanjutkan pemeriksaan keton serum, elektrolit, osmolalitas serum, analisa gas darah (AGD; dilakukan jika keton positif), fungsi ginjal, amilase dan lipase, HbA1c dan urinalisis. Pelacakan faktor presipitasi seperti penyakit infeksi diawali dengan pemeriksaan darah rutin, diikuti rontgen toraks, kultur urin dan darah untuk mencari fokus infeksi.⁴ Beberapa panduan kriteria diagnosis pasien KAD dan SHH seperti ADA (2009), UK (2013), maupun AACE/ACE terangkum dalam tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Ketoasidosis Diabetik pada Dewasa³

Kriteria	ADA	UK	AACE/ACE
Tahun publikasi	2009	2013	2016
Konsetrasi glukosa plasma	> 250 mg/dL*	> 200 mg/dL atau terdiagnosa diabetes	N/A
pH	Ringan: 7,25-7,30; Sedang: 7,00-7,24; Berat: < 7,00	< 7,3 (berat: < 7,0)	< 7,3
Konsentrasi bikarbonat, mmol/L	Ringan: 15-18; Sedang: 10-14,9; Berat: < 10	<15 (berat: < 5)	N/A
Anion gap: Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)	Ringan: > 10; Sedang: > 12; Berat: > 12	N/A (berat: > 16)	>10
Asetoasetat urin (reaksi nitroprusid)	Positif	Positif	Positif
β-hidroksibutirat darah, mmol/L	> 3 **	≥ 3 (31 mg/dL)(berat: > 6)	≥ 3,8 (40 mg/dL)
Status mental	Ringan: sadar; Sedang: sadar atau mengantuk; Berat: stupor atau koma	N/A	Mengantuk, stupor, atau koma

AACE/ACE=American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; ADA=American Diabetes Association; N/A= tidak termasuk dalam dokumen pedoman

*Pedoman ADA 2019 memberikan pembaruan untuk pedoman 2009 ini dan sekarang menyatakan “ada banyak variabilitas... mulai dari euglikemia atau hiperglikemia ringan dan asidosis hingga hiperglikemia berat, dehidrasi, dan koma.

** hidroksibutirat diperbarui menjadi > 3 mmol / L pada tinjauan terbaru 2016 yang dikutip dalam pedoman ADA 2019.

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Sindrom Hiperqlikemia Hiperosmolar pada Dewasa ³.

Kriteria	ADA	UK
Tahun publikasi	2009	2015
Konsetrasi glukosa plasma	> 600 mg/dL	> 540 mg/dL
pH	> 7,30	> 7,30
Konsentrasi bikarbonat, mmol/L	> 18*	>15
Anion gap: Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)	N/A	N/A
Asetoasetat urin (reaksi nitroprusid)	Negatif atau positif rendah	N/A
β-hidroksibutirat darah, mmol/L	N/A	N/A
Osmolalitas, mmol/kg	> 320	≥ 320
Presentasi	Stupor atau koma	Dehidrasi berat dan merasa tidak sehat

ADA=American Diabetes Association; N/A= tidak termasuk dalam dokumen pedoman.

*diperbarui menjadi > 15 mmol / L pada tinjauan terbaru 2016 yang dikutip dalam pedoman ADA 2019.

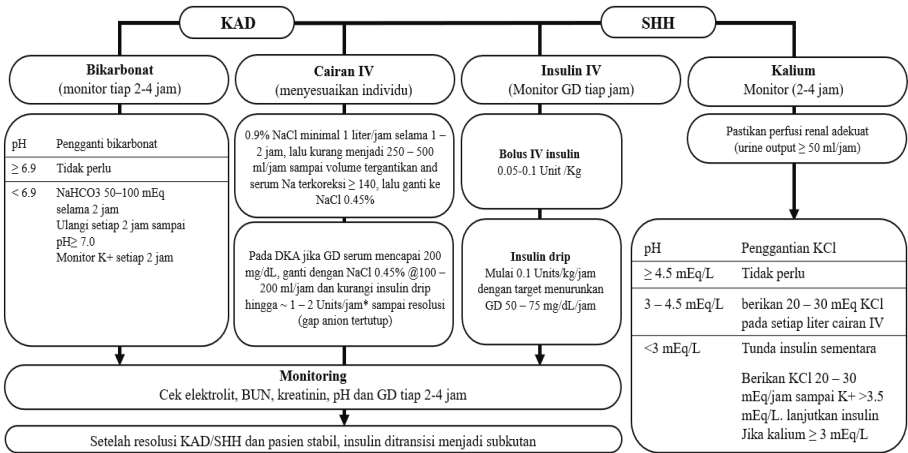
Pedoman ADA menghitung osmolalitas plasma efektif menggunakan persamaan $2 \times \text{Na} + \text{glukosa (mmol / L)}$ atau $2 \times \text{Na} + \text{glukosa (mg / dL)} / 18$. Pedoman Inggris menghitung osmolalitas menggunakan persamaan $2 \times \text{Na} + \text{glukosa (mmol / L)} + (\text{nitrogen urea darah (mmol / L)} \text{ atau } 2 \times \text{Na} + \text{glukosa (mg / dL)} / 18 + \text{nitrogen urea darah (mg / dL)}) / 2.8$.

Manajemen Krisis Hiperglikemia

Pilar penanganan krisis hiperglikemia mencakup lima hal, yaitu; (1) koreksi hiperglikemia, (2) identifikasi dan penanganan faktor presipitasi, (3) koreksi dehidrasi, (4) koreksi asam-basa, dan elektrolit, serta (5) pemantauan rutin untuk mencegah komplikasi.¹ Berbeda dengan prinsip manajemen hiperglikemia pada penyakit kritis yang bertujuan menurunkan GD ke rentang sasaran (140-180 mg/dL), KAD/SHH bertujuan mengembalikan fungsi fisiologis tubuh secara gradual dan aman serta mengatasi penyebab yang mendasarinya dengan cara memperbaiki gangguan asam basa dan elektrolit (pada KAD), memperbaiki osmolalitas (pada SHH), dan memperbaiki kadar GD dengan sasaran awal 200 – 250 mg/dL. Insulin diberikan dengan tujuan mencegah terjadinya lipolisis lebih lanjut dengan kadar GD dijaga tidak terlalu rendah untuk mengurangi risiko hipoglikemia. Krisis hiperglikemia berat disarankan dirawat minimal di *High Care Unit* (HCU), dengan kriteria kadar keton darah >6 mmol/L, kadar bikarbonat <5 mmol/L, pH < 7,0, hipokalemia < 2,5 mmol/L, penurunan kesadaran, gangguan hemodinamik, dan gap anion >16.⁴

Tatalaksana KAD dan SHH secara umum sama, yaitu meliputi koreksi cairan, insulin, kalium dan bikarbonat jika diperlukan (Gambar 1). Di dalam ruang emergensi, resusitasi cairan penting untuk menjaga volume intravaskular, interstisial dan intraselular, serta mengembalikan perfusi ginjal. Rerata kehilangan cairan berkisar antara 5-7 L (100 mL/kg) pada KAD dan 7-9 L (100-200 mL/kg) pada SHH, ditambah defisit sodium masing-masing berkisar 7-10 mmol/kg dan 5-13 mmol/kg. Resusitasi cairan bertujuan untuk memperbaiki perfusi jaringan, mengkoreksi ketidakseimbangan elektrolit dan secara simultan mengurangi konsentrasi GD dan hormon kontra-regulasi (melalui dilusi dan efek dari ekspansi volume plasma). Cairan IV harus diberikan sebelum memulai insulin pada SHH, di sisi lain pemberian cairan harus berhati-hati pada pasien dengan CHF, edema paru, gagal ginjal, kehamilan, pasien anak, atau pasien usia

lanjut dengan status kardiovaskular yang lemah. Pada pasien syok dapat diberikan 1-2 liter² atau 15-20 mL/kgBB/jam infus NaCl 0,9%⁴ selama 1 jam pertama. Jika syok sudah tertangani atau kondisi pasien stabil, dapat diberikan 500 mL selama 4 jam, dilanjutkan 250 selama 4 jam² atau 250-500 mL/jam hingga cairan tercukupi.⁴ Jika kadar natrium ≥ 140 mEq/L, cairan dapat diganti menjadi NaCl 0,45%. Saat GD serum mencapai 200-250 mg/dL pada KAD, ganti cairan menjadi infus D5% 100-200 mL/jam dan turunkan drip insulin menjadi 1-2 unit/jam (disebut sebagai teknik “*glucose-insulin clamp*”). Teknik ini akan mencegah hipoglikemia, tapi mengizinkan pemberian insulin yang cukup untuk menangani KAD hingga selesai (gap anion menyempit atau keton negatif). Pada SHH, karena kekhawatiran penurunan GD yang terlalu cepat berisiko terhadap edema serebral, maka saat GD mencapai 250-300 mg/dL dapat dipertimbangkan pemberian dekstrosa 5% IV hingga pasien sadar penuh, walaupun mayoritas kasus SHH tidak membutuhkan teknik ini.⁴



Gambar 1. Tatalaksana Krisis Hiperglikemia Secara Keseluruhan⁴

Selain pemberian cairan, insulin merupakan salah satu terapi krusial pada krisis hiperglikemia. Satu-satunya kontraindikasi terapi insulin adalah konsentrasi kalium dibawah 3 mEq/L karena insulin akan memperparah hipokalemia dengan menggeser kalium ke dalam sel. Pemberian infus IV insulin reguler secara kontinyu adalah rute yang dipilih, karena memiliki waktu paruh yang pendek, mudah untuk dititrasi, dan memiliki onset yang cepat dan durasi aksi yang singkat. Dosis insulin serupa di KAD dan SHH. Namun, seperti disebutkan sebelumnya, ekspansi volume awal dengan kristaloid direkomendasikan (setidaknya 1 L) pada pasien SHH dengan usia lanjut dan dehidrasi berat. Rekomendasi ini untuk melindungi volume plasma, karena setelah insulin diberikan, penurunan konsentrasi glukosa yang bersirkulasi di darah akan menyebabkan pergeseran cairan ke intraseluler dari kompartemen plasma yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik secara drastis. Terapi insulin biasanya dimulai dengan bolus IV 0,1 unit/kgBB, kemudian dilanjutkan drip insulin dimulai dari 0,05-0,1 unit/kg/jam.⁴

Pemberian insulin IV terbukti sangat berpengaruh terhadap terapi KAD/SHH dengan *Level of Evidence* (LoE) : A. Indikasi lain pemberian insulin IV antara lain: perawatan kritis (LoE: A); post-operasi cardiac (LoE: B); infark miokardium atau syok kardiogenik (LoE: A); puasa pada pasien DM1 (LoE: E); persalinan dan melahirkan; eksaserbasi hiperglikemia pada terapi glukokortikoid (LoE: E); periode perioperatif (LoE: C); pasca transplantasi organ (LoE: E); nutrisi parenteral total; dan pada kondisi GD terlampaui sangat tinggi.^{6,7} Terdapat beberapa pilihan rejimen insulin pada KAD dan SHH yaitu:^{2,8}

1. *Variable rate intravenous insulin infusion* (VRIII) atau *continuous dynamic intravenous insulin infusion*
2. *Fixed rate intravenous insulin infusion* (FRIII), dan dilanjutkan dengan VRIII ketika keton dan HCO_3^- sudah memenuhi sasaran dan stabil (pH >7,3 dan/atau bikarbonat >18 mmol/L dan/atau keton <2 mmol/L)

3. *Fixed rate intravenous insulin infusion* (FRIII) dengan dosis rendah dan dosis koreksional sebelum makan besar (basal ditambah regimen koreksi)

Pengaturan infus drip insulin IV berdasarkan hasil pemantauan GD setiap jamnya memiliki sasaran penurunan GD serum 50-75 mg/dL/jam (jangan menurunkan GD terlalu masif terutama pada tahap awal karena penurunan GD yang terlalu agresif dapat menyebabkan edema otak). Jika GD mengalami kenaikan dibandingkan hasil sebelumnya, dilakukan re-bolus insulin (0,1 U/kg) dan menggandakan (*double*) kecepatan drip insulin. Jika GD menurun tetapi kurang dari 50 mg/dL/jam, drip insulin dinaikkan 25-50%, sedangkan jika menurun lebih dari 75mg/dl/jam, drip insulin diturunkan 50% (Tabel 4). Setelah resolusi dari krisis hiperglikemia, pasien dapat transisi ke insulin subkutan.^{2,4,9}

Tabel 4. Pengaturan Drip Insulin Berdasarkan Perubahan Kadar Gula Darah per Jam⁴

Perubahan GD per jam	Tindakan
GD ↑	Rebolus 0,1 unit/kgBB dan gandakan (<i>double</i>) kecepatan drip insulin
GD ↓ 0-49 mg/dL	Tingkatkan drip insulin 25 – 50%
GD ↓ 50-75 mg/dL	Pertahankan drip Insulin
GD ↓ >75 mg/dL	Turunkan drip insulin 50% laju sebelumnya

↑, peningkatan; ↓, penurunan; GD, gula darah

Dalam penggunaannya, penggunaan VRIII memiliki beberapa catatan, antara lain harus dititrasi setiap 1 hingga 2 jam, pertimbangan didasarkan pada berat badan dibandingkan kadar GD awal atau kondisi lain (seperti fungsi ginjal atau hati), membutuhkan waktu yang relatif lama, tidak mempertimbangkan pemberian makan, bisa dengan atau tanpa awalan, dan khususnya diindikasikan untuk pasien NPO, atau mendapat nutrisi parenteral total, pemberian makan kontinyu, serta perioperatif.⁴ Dalam membuat protokol pemberian insulin yang optimal, protokol tentu harus tervalidasi serta dapat mencapai dan mempertahankan rentang sasaran secara efektif. Algoritma yang digunakan harus jelas dan mudah diimplementasikan dengan arahan spesifik salah satunya agar komplikasi seperti hipoglikemia dapat dihindari. Protokol juga harus mencakup panduan spesifik mencakup waktu dan seleksi dosis untuk transisi IV ke SC, serta yang terpenting, protokol harus dapat diaplikasikan di rumah sakit menyesuaikan sarana dan prasarana yang tersedia.⁸

Insulin analog diketahui dapat menjadi salah satu pilihan jenis insulin yang diberikan secara IV pada krisis hiperglikemia. Penelitian RCT multi senter yang ditulis oleh Umpierrez *et al.* tahun 2009 membandingkan keamanan dan efikasi penggunaan insulin analog dibandingkan insulin reguler/manusia saat tatalaksana akut secara IV dan saat transisi ke insulin SC pada pasien dengan KAD. Pasien dengan KAD secara acak dikelompokkan untuk mendapat terapi IV dengan insulin reguler atau glulisine hingga mengalami resolusi. Setelah resolusi, pasien yang diterapi dengan IV insulin reguler ditransisi menjadi NPH subkutan dan insulin reguler 2 kali sehari ($n=34$), sedangkan pasien yang diterapi dengan IV glulisine ditransisi menjadi glargine SC sekali sehari dan glulisine sebelum makan ($n=34$). Hasilnya tidak ada perbedaan bermakna pada rerata durasi terapi (atau jumlah infus insulin hingga resolusi KAD antara terapi IV dengan insulin reguler ($10,5 \pm 6,3$ jam) dan insulin glulisine ($8,9 \pm 4,7$ jam). Setelah transisi ke insulin subkutan, tidak terdapat perbedaan bermakna dari

rerata GD harian (185 ± 58 mg/dL vs. 153 ± 61 mg/dL), tetapi pasien yang diterapi dengan NPH dan insulin reguler memiliki kejadian hipoglikemia (GD <70 mg/dl), 41% pada kelompok NPH/insulin reguler dan 15% pada kelompok glargine/glulisine ($p < 0,03$).¹⁰

Selain terapi insulin, kalium juga menjadi salah satu fokus dalam manajemen KAD/SHH. Gangguan elektrolit terutama kalium sering ditemui pada krisis hiperglikemia. Pasien dengan hipokalemia ($<2,0$ mmol) memiliki prognosis yang buruk, karena secara klasik pasien KAD cenderung mengalami hiperkalemia disebabkan oleh asidosisnya. Penurunan kadar kalium pada krisis hiperglikemia menunjukkan kehilangan kalium yang parah baik di ekstraselular maupun intraselular. Pemberian insulin menyebabkan pergeseran signifikan kalium ke dalam sel dan penurunan kadar kalium serum. Untuk mencegah hipokalemia, KCl biasanya ditambahkan ke cairan IV jika kalium serum dibawah batas atas nilai normal ($5,0$ - $5,2$ mEq/L) dan urin output baik (>50 mL/jam). Idealnya kalium serum diukur setiap 2-4 jam (bersama elektrolit lain) dan dipertahankan antara 4 - 5 mEq/L. Untuk mencegah komplikasi kardiak dan respirasi, pada konsentrasi kalium <3 mEq/L, insulin dihentikan sementara dan dilakukan koreksi cepat KCl 20 - 30 mEq per jam hingga konsentrasi kalium $\geq 3,5$ mEq/L. Insulin dijalankan kembali setelah konsentrasi kalium $\geq 3,5$ mEq/L. Pada konsentrasi 3 - $4,5$ mEq/L diberikan 20 - 30 mEq KCl dalam setiap liter cairan infus.^{2,4,9}

Pemberian bikarbonat pada KAD masih bersifat kontroversial. Proton (H^+) yang dikonsumsi selama metabolisme keto-anion menyebabkan bikarbonat diregenerasi kembali dan membuat koreksi parsial asidosis metabolik dapat terjadi dengan ekspansi volume dan terapi insulin saja (lewat penghambatan lipolisis, produksi asam keton dan peningkatan metabolisme keto-anion). Bikarbonat diketahui memiliki efek samping potensial berupa hipokalemia, memburuknya asidosis intraseluler (sebagai akibat dari peningkatan produksi CO_2), metabolisme keto-anion yang

tertunda, dan perkembangan paradoks asidosis sistem saraf pusat. Di sisi lain, asidosis yang parah dapat menyebabkan gangguan kontraktilitas jantung, vasodilatasi serebral, dan komplikasi gastrointestinal yang parah. Pada praktiknya pun, KAD sering disertai dengan komorbid gagal ginjal atau penyakit paru yang menurunkan kompensasi asam-basa tubuh sehingga pemberian bikarbonat mungkin membantu mengendalikan asidosis pada beberapa pasien. Dengan pertimbangan tersebut, bikarbonat diberikan hanya pada pH letal, yaitu $<6,9$ dengan memberikan NaHCO_3 50-100 mEq selama 2 jam dan dapat diulang setiap 2 jam hingga $\text{pH} \geq 7,0$. Studi terbaru tidak merekomendasi pemberian bikarbonat pada KAD murni, karena pemberian yang terlalu cepat dapat memicu gagal nafas. Pemantauan kalium harus dilakukan setiap 2 jam pada pasien yang mendapat bikarbonat.^{2,4,9}

Setelah memberikan tatalaksana pada pasien KAD, resolusi dapat dilihat melalui beberapa parameter, yaitu perbaikan gejala klinis, $\text{GD} < 200$ mg/dL, kadar bikarbonat > 18 mEq/L, gap anion ≤ 12 mEq/L, dan badan keton negatif.⁴ Selama melaksanakan tatalaksana KAD, tentu tidak jarang dijumpai beberapa permasalahan, seperti hipoglikemia dengan atau tanpa hipokalemia pada pemberian insulin, asidosis hiperkloremia pada pemberian cairan infus NaCl 0,9% berlebihan, edema paru, edema serebral terutama pada pasien anak karena koreksi cairan dan penurunan GD yang terlalu cepat, risiko gagal napas pada pemberian agresif bikarbonat, dan trombosis (terutama pada pasien KAD dan SHH yang mengalami *hypercoagulation state*).¹¹ Berdasarkan penjelasan di atas, beberapa poin penting dalam menjaga luaran pasien KAD yaitu tidak menurunkan GD terlalu cepat (50-75 mg/dL/jam), memberikan makan seawal mungkin untuk menstimulasi insulin endogen, paparan insulin harus cukup lama dan adekuat untuk mengeliminasi badan keton, dan sangat penting untuk mencegah kondisi hipokalemia berat dalam rangka menurunkan angka mortalitas.

Daftar Rujukan :

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343. doi:10.2337/dc09-9032
2. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2013;37(1):S72-S76. doi:10.1016/j.jcjd.2013.01.023
3. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1114. doi:10.1136/bmj.l1114
4. Lupsa BC, Inzucchi S. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. In: Loriaux L, ed. *Endocrine Emergencies*. Humana Press; 2014. doi:10.1007/978-1-62703-697-9
5. Mehdi Rasouli. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem*. 2016;49(12):936-941. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.06.001
6. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome EDJ, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10(1):77-82. doi:10.4158/EP.10.1.77
7. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-591. doi:10.2337/diacare.27.2.553
8. Tamez-Pérez H, Proskauer-Peña S, Hernández-Coria M, Garber A. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 endocrine practice. *Endocr Pract*. 2013;19(4):736-737. doi:10.4158/EP13210.LT
9. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinol Indones*. Published online 2019:1-117. <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>
10. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1164-1169. doi:10.2337/dc09-0169
11. Beaser RS et al. *Joslin's diabetes deskbook. A guide for primary care providers*. 2nd ed. Lippincott Williams&Wilkins.; 2005.

Management of Inpatient Hyperglycemia: Critically-Ill Setting
**MANAJEMEN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN RAWAT
INAP DENGAN PENYAKIT KRITIS**

DR. Dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD

Kondisi klinis pada saat pasien masuk rumah sakit akan menentukan terapi hiperglikemia yang paling sesuai untuk pasien. Internis akan menentukan apakah pasien sebaiknya menggunakan terapi insulin atau masih dapat diberikan agen antihiperglikemia non-insulin dengan pertimbangan pasien stabil dan tidak terdapat kontraindikasi penggunaan agen non-insulin. Penggunaan insulin sendiri terbagi menjadi dua cara, yaitu secara subkutan (SC) yang biasa diberikan di bangsal atau ruang biasa serta pemberian kontinyu secara intravena (IV) untuk pasien kritis yang dirawat di ruang perawatan intensif atau semi-intensif.^{1,2} Dengan pertimbangan penggunaan insulin secara kontinyu dapat memperbaiki gula darah (GD) lebih efisien, kondisi berikut ini menjadi indikasi terapi insulin IV secara kontinyu:^{3,4}

- Ketoasidosis diabetikum dan *hyperglykemic Hiperosmolar State* (HHS)
- Perawatan penyakit kritis (pembedahan dan obat-obatan tertentu seperti steroid)
- Post operasi jantung
- Infark miokardium atau syok kardiogenik
- Pasien yang tidak bisa makan pada pasien diabetes tipe 1
- Persalinan
- Eksaserbasi glukosa oleh terapi glukokortikoid dosis tinggi
- Periode perioperatif
- Setelah transplantasi organ
- Nutrisi parenteral total
- Gula darah yang sangat tinggi

- Stroke
- Kelainan kulit yang luas
- Penyakit ginjal kronik dengan hiperkalemia⁵
- Overdosis beta bloker dan *calcium channel blocker* (CCB).⁵

Setelah mengetahui indikasi pemberian terapi insulin IV, berikut ini beberapa langkah dalam memulai terapi insulin pada pasien dengan hiperglikemia di ruang perawatan intensif:⁶

1. Identifikasi faktor yang dapat meningkatkan kadar gula darah
 - Riwayat diabetes melitus
 - Nutrisi enteral dan parenteral
 - Obat-obatan seperti kortikosteroid, antipsikotik atipikal (risperidone, olanzapine, haloperidol) statin, dll.
 - Sepsis
 - Trauma, operasi
 - Pemeriksaan HbA1c jika belum diperiksa selama 3 bulan atau lebih
2. Tentukan sasaran glukosa darah
 Pasien dikatakan hiperglikemia jika GD ≥ 140 mg/dL dan hipoglikemia jika GD < 70 mg/dL, Indikasi pemberian insulin IV jika terjadi hiperglikemia persisten > 180 mg/dL dengan sasaran GD pasien di ICU sebesar 140-180 mg/dL.

Pada prinsipnya, pemberian obat anti diabetes (OAD) dan insulin SC tidak direkomendasikan di ICU dengan keadaan pasien yang tidak stabil. Pasien dengan penyakit kritis harus mendapat terapi insulin IV. Insulin SC merupakan langkah selanjutnya setelah insulin IV dan setelah pasien dapat memulai nutrisi enteral.^{6,7} Pada praktiknya, pemberian insulin IV menemui banyak pertimbangan dan kekhawatiran, seperti kejadian hipoglikemia baik dari sisi pemberi layanan kesehatan maupun dari sisi pasien, banyaknya algoritma dalam pencapaian sasaran glikemik, serta keterbatasan sumber

daya manusia, sarana dan pra sarana.⁴ Beberapa referensi untuk penggunaan infus insulin misalnya yang ditulis oleh Van den bergh (2004), Portland (2001), NHS UK (2017), dan Sydney St George Hospital (2017). Dalam melaksanakan manajemen hiperglikemia pada penyakit kritis, hendaknya dokter cukup memiliki satu protokol insulin IV yang mudah diingat dan diaplikasikan sesuai dengan kondisi di lapangan.

Dari beberapa algoritma tersebut ditetapkan indikasi memulai pemberian insulin IV, perhitungan dosis awal monitoring, dan sasaran glikemik yang sama maupun berbeda antar *guideline*. Protocol Van Den Bergh (2004) menetapkan untuk memulai penggunaan insulin IV pada pasien ICU jika GD >110 mg/dL, dan dievaluasi setiap 1-2 jam. Jika GD tidak mencapai sasaran (>140 mg/dL) maka dosis harus segera dinaikkan 1-2 U/jam⁸. Sementara pada protocol NHS UK (2017), insulin IV diberikan jika GD >180 mg/dL pada 2 kali pemeriksaan selama 2 jam. Pemantauan GD dilakukan setiap jam pada pasien tidak stabil. Hasil pemeriksaan kadar GD evaluasi kemudian dijadikan patokan dalam penentuan terapi selanjutnya. <54 mg/dL agar menghentikan insulin hingga GD >81 mg/dL, 54-81 mg/dL agar menurunkan dosis insulin IV, 180-216 mg/dL menggunakan insulin IV 2 Unit/kgBB/jam, sementara >216 mg/dL agar menggunakan insulin 4 unit/jam.⁹

Protocol Sydney St George Hospital (2017) memulai pemberian insulin IV pada keadaan GD >180 mg/dL berdasarkan penilaian dari dokter. Protokol ini juga menerapkan dosis dan monitoring yang disesuaikan dengan kadar GD pasien. Dosis awal 1 U/jam untuk pasien dengan GD 181-268 mg/dL, 2 U/jam dengan GD 270-324 mg/dL dan di atas itu harus dengan pertimbangan dokter.⁵ Untuk mempermudah pemahaman, berikut tabel perbedaan antar protokol penggunaan insulin IV di beberapa *guideline* (Tabel 1).

Tabel 1. Perbedaan Antar Protokol Penggunaan Insulin Intravena pada Beberapa *Guideline*^{3,5,9,10}

Parameter	Van Den Bergh (2004)	Portland (2001)	NHS UK (St George Healthcare 2017)	Sydney St George Hospital (2017)
Sasaran GD	80-110 mg/dl	100-150 mg/dl	80-180 mg/dl	100-180 mg/dl
Memulai Dosis Insulin	GD 110-220 mg/dl = 1-2 unit/jam	GD 80 mg/dl= 0.5 unit/jam	GD 180-216 mg/dl= 2 unit/jam	GD 180-270 mg/dl= 1 U bolus + 1 U/jam infus
	GD >220 mg/dl = 2-4 unit/ jam	GD 180-239 mg/dl= 2 unit/ jam	GD >216 mg/dl= 4 unit/ jam	GD 270-324 mg/dl= 2 U bolus + 2 U/ jam infusion
Titrasi/Penyesuaian Dosis	1-2 unit/ jam	0.5-1 unit/ jam	2 unit/ jam	1 unit/ jam
Frekuensi Pemantauan	Setiap 1-2 jam hingga GD di rentang normal	GD ≥ 200 mg/dL = setiap 30 menit	Tidak stabil = setiap jam	Interval 1 jam
	Hipoglikemia (<80 mg/dl) = setiap 1 jam	GD <200 mg/dL= Setiap 1 jam Laju infus stabil = tiap 2-4 jam	Stabil = setiap 4 jam	Stabil setiap 2-4 jam
Luaran	Hipoglikemia GD <40 mg/dl = 5.2% pasien tanpa pasien kejang	Mortalitas CABG (2.5%) and DSWI rates (0.8%)	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
Populasi	765 pasien dewasa yang masuk ke ICU bedah dengan ventilasi mekanik dan menerima terapi insulin	4,864 pasien dengan diabetes yang menjalani prosedur bedah jantung terbuka	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan

Perkeni (2019) merangkum algoritma di atas, membagi pasien menjadi dua kategori, yaitu pasien kritis dan non-kritis. Pasien kritis terdiri atas

kegawatdaruratan diabetes yaitu KAD, SHH, dan hiperglikemia pada penyakit kritis harus diberikan insulin IV secara kontinyu, serta kegawatdaruratan non-diabetes yaitu sepsis, infark miokard akut, stroke, ketidakstabilan hemodinamik, serta perencanaan operasi dengan GD tinggi dapat menggunakan insulin IV kontinyu ataupun SC. Indikasi penggunaan insulin IV juga ditemukan pada pasien non-kritis dengan GD sukar atau tidak terkendali seperti pada pemakaian steroid, operasi dengan kendali GD buruk/harus puasa lebih dari 2 kali makan, serta stroke yang membutuhkan nutrisi parenteral total yang tidak dapat dikendalikan dengan OAD non-insulin maupun insulin SC.¹¹

Perkeni (2019) memberikan rekomendasi untuk memulai penggunaan insulin infus, di antaranya sesuai indikasi dan tersedianya sarana untuk menunjang teknis pelaksanaan insulin IV seperti *syringe pump*, *microdrip*, *glucometer* atau alat pemeriksa GD lainnya karena insulin IV diberikan secara kontinyu dan harus dilakukan pengecekan setiap jam pada 3 jam pertama untuk mendeteksi adanya kemungkinan hipoglikemia. Selanjutnya, GD dimonitor sesuai dengan administrasi insulin yang diberikan. Selain itu, penting untuk mengetahui jumlah kalium dengan syarat $K > 3 \text{ mEq/L}$, mengetahui jenis insulin, dan pemberian insulin dapat dilakukan dengan konsentrasi 1 U/mL.¹¹ Infus insulin disiapkan dengan cara melarutkan 50 unit insulin analog kerja cepat dalam 50 ml NaCl 0.9% dan dimasukkan dalam *syringe disposable* sehingga konsentrasi menjadi 1 U/mL. Untuk mencegah adanya adhesi dari tabung, dilakukan *flush* cairan sebanyak 0.5 – 1 mL.⁶ Sebagai alternatif penggunaan *syringe pump*, dapat digunakan mikrodrip dengan cara mencampurkan 50-100 unit insulin reguler atau insulin analog kerja cepat yang dilarutkan pada 50 – 100 cc NaCl 0,9% dalam infus set mikrodrip.¹²

Pemberian insulin IV dimulai dengan dosis 0,5-1 U/jam dengan sasaran GD bertingkat untuk melakukan penyesuaian setiap jam. Jika GD < 100

mg/dL atau terdapat klinis hipoglikemia, insulin IV kontinyu dihentikan. Pada GD 100-140 mg/dL, dosis diturunkan sebesar 50% dari dosis terakhir. Pada GD 140-180 mg/dL, pasien dengan penurunan >60 mg/dL dosis diturunkan sebesar 25% dosis terakhir, dan penurunan GD ≤ 60 mg/dL dosis dilanjutkan seperti sebelumnya. Pasien dengan GD >180 mg/dL dengan penurunan >60 mg/dL, maka dosis diturunkan 25% dari dosis sebelumnya, sedangkan penurunan ≤ 60 mg/dL, maka dosis dinaikkan 25% dari dosis terakhir.¹¹ Alternatif lain dijelaskan dalam protokol Texas, yaitu dosis inisial insulin IV dapat dihitung berdasarkan kadar GD awal dengan membagi kadar GD (mg/dL) dibagi 100 dan dibulatkan dengan mendekati kelipatan 0,5 unit¹³ atau dengan dosis inisial berdasarkan berat badan per hari yaitu 0,05 – 0,1 U/kgBB/hari.¹⁴

Pada setiap algoritma harus tercantum pemantauan GD kapiler agar memungkinkan pemantauan GD tiap jam. Persatuan ahli di Indonesia menetapkan pada pasien dengan perawatan intensif, pemeriksaan GD harus dilakukan tiap jam pada 12 jam pertama sejak insulin infus dimulai atau jika dosis insulin >4 U/jam. Pemantauan tiap 2-4 jam dapat dilakukan jika GD stabil di angka 140-180 mg/dL dalam 3 kali pemeriksaan berturut turut. Pemeriksaan harus dapat dilakukan dengan pemeriksaan kapiler kecuali pada pasien syok, hipotensi, hipotermia, atau pasien dengan vasopressor, maka pemantauan dapat dilakukan dengan pemeriksaan arteri /vena.⁶ *Continues glucose monitor* (CGM) memiliki keunggulan teoritis dibandingkan pengujian glukosa dengan *point of care* (POC) namun CGM belum disetujui oleh FDA untuk digunakan pada pasien RI. Beberapa RS dengan tim manajemen GD yang memadai mengizinkan penggunaan CGM pada pasien yang terpilih secara individual, dengan syarat tim dan pasien manajemen GD terdisik dengan baik dalam penggunaan teknologi ini. Meski demikian, CGM belum disetujui untuk penggunaan di unit perawatan intensif.¹⁵

Pada saat terjadi hipoglikemia ($GD < 70$ mg/dL), insulin dihentikan dan pasien diberikan D40% sesuai dengan formula 321, yaitu 3 vial (75 mL D40%) jika $GD < 30$ mg/dL, 2 vial (50 mL D40%) jika $GD 30-60$ mg/dL, dan 1 vial (25 mL D40%) jika $GD 60-70$ mg/dL. Selanjutnya GD dievaluasi setelah 15 menit hingga sasaran 100 mg/dL dan gejala hipoglikemia hilang. Jika GD masih < 100 mg/dL, maka insulin drip dihentikan ^{6,16}. Transisi insulin IV ke SC dilakukan dengan syarat pasien stabil selama 4 jam, dengan cara menghitung kebutuhan insulin dalam 24 jam (misal 24 jam $\times$ 1U/jam = 24 Unit). Dosis harian total (DHT) dikurangi sebanyak 20-30% dan terbagi dalam 50% insulin basal (*long acting*) dan 50% insulin bolus. Insulin basal diberikan 2 jam sebelum makan pertama dan beberapa jam sebelum menghentikan insulin drip. ^{17,18}

Dapatkah Insulin Analog Kerja Cepat Diberikan Secara Intravena?

Sebuah penelitian *single center*, acak, label terbuka, dan *two way crossover* pada 16 subjek laki laki sehat menggunakan teknik *euglycemic clamp* dilakukan untuk menilai potensi Glulisine (Apidra) dibandingkan insulin manusia reguler. Subjek menerima Apidra atau insulin manusia reguler secara IV yang diencerkan dalam saline dengan kecepatan 0,8 mU/kg/menit selama 2 jam. Infus Apidra dan insulin manusia reguler dalam dosis yang sama menunjukkan hasil pembuangan glukosa yang ekuivalen pada keadaan stabil (digambarkan dengan *glucose infusion rate at steady state* [GIRss; 7,0 vs. 7,2 mg/kgBB/menit] dan *equivalent glucose utilization* [AUCSS; 209,0 vs. 214,2 mg/kgBB]) serta total pembuangan glukosa yang ekuivalen (*area under the curve* [AUC(0-clamp end); 994,8 vs. 1049,7 mg/kgBB]). Sementara secara farmakokinetik, insulin glulisine dibandingkan insulin manusia reguler memiliki nilai area bawah kurva pada keadaan stabil (AUCss) lebih tinggi sekitar 30% (2393,2 vs. 1855,74 μ U.menit/mL), serta konsentrasi insulin pada keadaan stabil (CSS;

concentration at steady state; 70,23 vs. 58,11 $\mu\text{U/mL}$), dan pajanan sistemik total (AUC [0-clamp end]; 9262,79 vs. 7651,95 $\mu\text{U}\cdot\text{menit/mL}$) lebih tinggi sebesar 21%. Penelitian ini menyatakan bahwa aktivitas penurunan GD pada insulin glulisine dan insulin manusia reguler bersifat ekuipoten saat diberikan dengan jalur IV. Distribusi dan eliminasi dari kedua insulin ini pun sama, dengan masing masing volume distribusi 13 L dan 22 L., serta waktu paruh 13 dan 18 menit.¹⁹

Sementara penelitian RCT oleh Nerenberg *et al* (2012) yang diberi nama *Researching Coronary Reduction by Appropriately Sasaraning Euglycemia* (RECREATE) membandingkan penggunaan insulin glulisine/glargine dengan insulin terapi standar (berdasarkan pertimbangan dokter) pada 287 pasien STEMI dengan onset gejala iskemik ≤ 24 jam dan memiliki GD >144 mg/dL pada saat masuk RS. Pasien diberikan insulin *rapid-acting* Glulisine infus yang dititrasi hingga rentang sasaran GD 90-117 mg.dL ketika berada di ruang CCU. Selanjutnya pasien yang dipindahkan ke bangsal mendapatkan injeksi Glargine/Lantus sekali sehari dengan sasaran GDP stik antara 72-99 mg/dL. Penilaian GD semua pasien dilakukan pada 10, 24, 48, dan 72 jam setelah masuk RS, hari saat dipulangkan, dan 30 hari. Studi ini menjelaskan bahwa pemberian insulin glulisine (secara IV pada ruang intensif)/glargine (secara subkutan di bangsal) lebih cepat menurunkan GD pasien dan mampu menjaga GD tetap stabil pada rentang sasaran glikemik. Setelah 24 jam, pasien dengan insulin glulisine/glargine memiliki rerata GD 117,5 mg/dL sementara terapi standar 142,9 mg/dL. Sampai hari ke-30 insulin glulisine/glargine menunjukkan kadar GD yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan terapi standar.²¹

Penelitian Newton *et al* (2010) pada 153 pasien dewasa (77 pasien dengan glucommander; 76 pasien dengan kertas standar) yang masuk ke ruang intensif membandingkan keamanan dan efikasi insulin glulisine IV

kontinyu dengan penggunaan glucommander dan kertas standar. Pasien yang masuk dalam penelitian ini adalah mereka dengan riwayat DM dan GD >120 mg/dL pada ≥ 2 kali pemeriksaan atau tanpa riwayat DM dan GD 140 mg/dL pada ≥ 2 kali pemeriksaan. Kedua protokol menggunakan insulin glulisine dengan sasaran GD $80-120$ mg/dL. Hasil menunjukkan glulisine memberikan efek penurunan GD sejak pemberian hari pertama dan mampu menjaga kestabilan GD pada kedua protokol. Glucommander memberikan hasil rerata GD yang lebih rendah (103 ± 8.8 mg/dL vs. 117 ± 16.5 mg/dL, $p < 0.001$), waktu yang lebih singkat dalam mencapai GD sasaran (4.8 ± 2.8 jam vs. 7.8 ± 9.1 jam, $p < 0.01$), dan jumlah pasien yang memenuhi sasaran yang lebih besar ($71.0 \pm 17.0\%$ vs $51.3 \pm 19.7\%$, $p < 0.001$) dibandingkan protokol kertas standar.²⁰

Pengaruh Pemberian Nutrisi pada Insulin Infus Intravena Secara Kontinyu: Enteral (Kontinyu atau Bolus) dan Parenteral

Kebutuhan kalori untuk pasien dengan penyakit kritis adalah $25-30$ kkal/kg/hari, yang terbagi dalam glukosa 2 gr/kg/hari, lemak $0,7-1,5$ g/kg/hari, dan asam amino $1,3-1,5$ g/kg/hari. Membatasi kalori yang berasal dari karbohidrat 150 g/hari dapat mencegah hiperglikemia pada pasien dengan nutrisi parenteral. Risiko hiperglikemia lebih banyak terjadi pada pasien dengan nutrisi parenteral yaitu sebanyak 50% dan dengan enteral 30% .²²

Shikora *et al* (2002) menjelaskan pada pasien diabetes dengan nutrisi parenteral total (NPT), glukosa harus dibatasi $100-150$ gram/hari. Algoritma Gavin memberikan dosis insulin inisial pada setiap liter NPT dengan standar 25% dekstroza atau 100 ml/jam sehingga didapatkan 25 gram karbohidrat per jam. Insulin 1 unit diberikan setiap $10-15$ gram karbohidrat per hari dengan perhitungan kebutuhan DHT insulin yaitu $0,02$ Unit/kgBB/jam ditambah $2-3$ unit/jam per 25 gram karbohidrat. Insulin dapat dimasukkan secara langsung ke dalam flabot NPT atau terpisah dengan infus insulin. Jika terjadi

hipoglikemia, masukkan dekstrosa secara IV atau NPT terpisah, karena NPT dengan campuran insulin dapat menurunkan glukosa 30-50%.²³

Pemberian nutrisi juga dapat diberikan via NGT atau enteral dengan dua metode yaitu *continues tube feeding* (CTF) dan *bolus tube feeding* (BTF). Pada pemberian kontinyu, makanan diberikan mulai 10-20 ml/jam hingga dapat ditoleransi dan dilakukan penyesuaian insulin *short acting*. Jika penggunaan CTF dapat mencapai 30 ml/jam, insulin *intermediate acting* dapat diberikan dengan dosis setengah dari insulin pagi. Penggunaan insulin subkutan agak sulit dalam mengontrol GD pasien, sehingga direkomendasikan menggunakan insulin IV. Laju lebih lambat diberikan dengan inisial 10-20 ml/jam dan meningkat setiap 12 jam diberikan untuk pasien dengan gastroparesis diabetik. Pada BTF, GD harus dicek sebelum memberikan makanan dalam bentuk bolus. Insulin yang digunakan pada bolus adalah insulin regular setiap sebelum bolus makanan atau dua kali sehari dari insulin regular yang dicampur dengan insulin kerja intermediate. Jika ditemukan GD >200 mg/dL, makan insulin regular supplemental dimasukkan setiap 4-6 jam.²³ ADA (2020) juga memberikan rekomendasi terkait pemberian insulin dengan keterangan sebagai berikut:²

- Estimasi kebutuhan basal

Mengikuti dosis sebelum rawat inap dengan insulin *long acting* atau *intermediate acting* dengan persentase dari DHT biasanya 30-50% dari DHT. Pada pasien yang sebelumnya tidak diberikan insulin, dosis inisial diberikan 5 unit NPH/detemir secara subkutan setiap 12 jam atau 10 unit insulin glargine setiap 24 jam

- Pasien dengan *continues tube feedings* (CTF)

Pasien diberikan 1 unit insulin setiap 10-15 gram karbohidrat per hari atau menyesuaikan persentase dari DHT ketika pasien mendapatkan makan yaitu 50-70% DHT. Insulin koreksional diberikan secara

subkutan setiap 6 jam dengan insulin manusia regular setiap 4 jam menggunakan insulin *rapid acting* (lispro, aspart, atau glulisine)

- Pasien dengan *enteral bolus feedings* (EBF)

Pasien diberikan 1 unit insulin manusia atau insulin *rapid acting* setiap 10-15 gram karbohidrat secara subkutan setiap sebelum makan. Insulin koreksional diberikan sesuai kebutuhan sebelum setiap kali makan.

- Pasien dengan nutrisi parenteral atau perifer kontinyu

Insulin reguler manusia dapat ditambahkan dalam larutan, terutama jika >20 unit insulin koreksi telat diberikan dalam 24 jam. Dosis inisial berupa 1 unit insulin reguler manusia setiap 10 gram dekstrosa harus disesuaikan setiap hari dalam larutan. Insulin koreksi diberikan secara subkutan sesuai dengan kebutuhan.

Berdasarkan penjelasan di atas, dapat disimpulkan bahwa hiperglikemia merupakan masalah yang biasa terjadi pada pasien dengan penyakit kritis sebagai manifestasi yang muncul karena kendali glikemik yang buruk sebelumnya atau bentuk dari stres hiperglikemia akut. Hiperglikemia dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas baik pada pasien DM maupun non-DM. Kendali GD dengan sasaran 140-180 mg/dL terbukti dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan hiperglikemia. Untuk mengendalikan GD dengan waktu yang relatif cepat, insulin IV menjadi pilihan utama dengan sediaan insulin yang dapat diberikan berupa insulin manusia reguler atau insulin analog glulisine. Pemantauan GD harus dilakukan dengan ketat untuk mengurangi risiko terjadinya hipoglikemia.

Daftar Rujukan :

1. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-1131. doi:10.2337/dc09-9029
2. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S193 LP-S202. doi:10.2337/dc20-S015
3. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome EDJ, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10(1):77-82. doi:10.4158/EP.10.1.77
4. Kelly JL. Continuous insulin infusion: When, where, and how? *Diabetes Spectr*. 2014;27(3):218-223. doi:10.2337/diaspect.27.3.218
5. Terms KEY. Sesiid Guideline Cover Sheet. Published online 2015.
6. PERKENI, PERDICI, PERDOSSI P. *Penatalaksanaan Hiperglikemia Di Ruang Rawat Intensif*. PERDICI; 2018.
7. PERKENI. *Terapi Insulin Pada Pasien Rawat Inap Dengan Hiperglikemia*. PB Perkeni; 2019.
8. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: Indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract*. 2004;10(SUPPL. 2):71-80. doi:10.4158/ep.10.s2.71
9. McAnulty G. Continues Insulin Infusion for Glycaemic Control. St George's Health Care. Published 2017. Accessed March 13, 2021. [http://www.gicu.sgul.ac.uk/resources-for-current-staff/local-policies-and-procedures/20. Insulin IV Infusion guideline.pdf/view](http://www.gicu.sgul.ac.uk/resources-for-current-staff/local-policies-and-procedures/20.Insulin%20IV%20Infusion%20guideline.pdf/view)
10. Project PD. Portland Protocol. Portland Diabetic Project. Published 2001. Accessed March 13, 2021. http://www.providence.org/Oregon/Programs_and_%0AServices/Heart/portlandprotocol/default.htm
11. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Pertemuan Endokrinol Indones*. Published online 2019:1-117. <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>
12. S. MR, Rahardjo S, Mahmud. Penanganan Perioperatif Diabetes Mellitus. *J Komplikasi Anestesi*. 2015;2(2):69-84.
13. Texas Department of State Health Services. IV Insulin Potocol for Critically-Ill Adult Patients in the ICU Setting. *Diabetes Treat Algorithms*. Published online

- 2007;1-4. www.tdctoolkit.org/algorithms_and_guidelines.asp
14. Lupsa BC, Inzucchi S. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. In: Loriaux L, ed. *Endocrine Emergencies*. Humana Press; 2014. doi:10.1007/978-1-62703-697-9
 15. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(1):S211-S220. doi:doi.org/10.2337/dc21-s015
 16. DeSantis AJ, Schmeltz LR, Schmidt K, et al. Inpatient management of hyperglycemia: The northwestern experience. *Endocr Pract*. 2006;12(5):491-505. doi:10.4158/EP.12.5.491
 17. Juneja R, Foster SA, Whiteman D, Fahrbach JL. The nuts and bolts of subcutaneous insulin therapy in non-critical care hospital settings. *Postgrad Med*. 2010;122(1):153-162. doi:10.3810/pgm.2010.01.2109
 18. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: Effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1445-1450. doi:10.2337/dc10-2023
 19. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Apidra. CHMP. Published 2010. Accessed April 13, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/apidra-h-c-557-x-0023-epar-assessment-report-extension_en.pdf
 20. Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al. A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med*. 2010;5(8):432-437. doi:10.1002/jhm.816
 21. Nerenberg KA, Goyal A, Xavier D, et al. Piloting a novel algorithm for glucose control in the coronary care unit: The RECREATE (REsearching coronary reduction by appropriately targeting euglycemia) trial. *Diabetes Care*. 2012;35(1):19-24. doi:10.2337/dc11-0706
 22. Coudenys E, De Waele E, Meers G, Collier H, Pen JJ. *Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit*. Vol 17. Elsevier Ltd; 2018. doi:10.1016/j.yclnex.2017.12.001
 23. Shikora SA, Martindale RG SS. Nutritional Considerations in Intensive Care Unit. *Am Soc Parenteral Enter Nutr*. Published online 2002:51-60.

***Management of Inpatient Hyperglycemia
Non-Critically Ill Setting***
**MANAJEMEN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN RAWAT
INAP DENGAN PENYAKIT NON-KRITIS**

Dr. Rulli Rosandi, SpPD, K-EMD

Dalam pelaksanaannya, kendali sasaran glikemik pada pasien non-kritis menemui banyak tantangan. Untuk memahaminya, Gosmanov *et al.* (2016) membagi *barrier* dalam mencapai sasaran glikemik pasien non-kritis menjadi tiga kategori. yaitu isu terkait penyedia pelayanan, sistem, dan pasien. Pada penyedia pelayanan atau dalam hal ini dokter, *barrier* dapat berupa ketakutan terjadinya hiperglikemia, kompleksitas kondisi pasien (misal pada pasien dengan ulkus dekubitus, penyakit ginjal, dll.), serta kurangnya optimalisasi dalam bidang pengetahuan dan pelatihan untuk staf medis. Pada isu terkait sistem, *barrier* dapat berupa ketidaklengkapan protokol maupun ketersediaan sarana dan prasarana. Sedangkan dari sisi pasien, *barrier* dapat berupa kondisi heterogen yang menyebabkan variasi tatalaksana, persepsian obat-obatan, dan variasi pemberian asupan kalori.¹

Umpierrez *et al.* (2012) dalam artikelnya merangkum panduan berbasis bukti yang dikembangkan dengan sistem *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) untuk menggambarkan kekuatan rekomendasi dan kualitas bukti. Dalam artikel tersebut dijelaskan bahwa nutrisi medis tidak kalah penting dibandingkan terapi medikasi dalam manajemen hiperglikemia karena dibutuhkan keseimbangan antara kebutuhan metabolik dengan kalori yang adekuat untuk mencapai sasaran glikemik yang sesuai. Pemberian makanan yang konsisten dengan jumlah karbohidrat dapat mengkoordinasikan dosis insulin kerja cepat dengan pencernaan karbohidrat. Mayoritas pasien dengan penyakit non-kritis membutuhkan rerata 1500-2000 kalori per hari dengan

cara menerima makan tiga kali dan *snack* di antaranya, sedangkan beberapa pasien membutuhkan nutrisi enteral dan parenteral. Pilihan jenis karbohidrat yang baik untuk pasien DM antara lain gandum utuh, sayur, buah, susu rendah lemak, dan restriksi makanan yang mengandung sukrosa.²

Tantangan lain pada terapi hiperglikemia untuk pasien non-kritis adalah pemilihan penggunaan obat anti diabetik (OAD) yang secara umum direkomendasikan untuk dihentikan pada kebanyakan kasus. Hal ini disebabkan oleh profil efek samping obat (ESO) dan onset yang lambat.³ Penjelasan lebih detail mengenai kekurangan dan kelebihan OAD dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Kelebihan dan Kekurangan Obat Anti Diabetik³

Terapi	Kelebihan	Kekurangan
Metformin	• Efek penurunan glukosa baik • Rute oral • Murah • Risiko hipoglikemia rendah	• Risiko asidosis laktat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, CHF, hipoksemia, alkoholisme, sirosis, sepsis, syok, dan pajanan kontras • Efek samping gastrointestinal
<i>Insulin secretagogues</i> • Sulfonylurea, glyburide, glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride • Glinide, repaglinide, nateglinide	• Efek penurunan glukosa baik • Rute oral • Murah	• Risiko hipoglikemia tinggi • Interaksi antar obat signifikan • Risiko kejadian kardiovaskular
<i>Tiazolidindione</i> Pioglitazone	• Efek penurunan glukosa baik • Rute oral • Murah • Risiko hipoglikemia rendah	• Onset kerja lambat • Kontraindikasi pada pasien dengan gagal hantung, instabilitas hemodinamik, dan gangguan hati

<i>Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors</i> canaglifozin and dapaglifozin	• Efek penurunan glukosa sedang • Rute oral • Risiko hipoglikemia (-)	• Meningkatkan risiko indeksi saluran kemih dan genital • Risiko dehidrasi
<i>α-glucosidase inhibitors:</i> acarbose and miglitol	• Efek penurunan glukosa ringan • Rute oral • Risiko hipoglikemia (-)	• Efek samping astrointestinal • Kontraindikasi pada pasien dengan <i>Inflammatory bowel disease</i>, obstruksi usus parsial, atau penyakit ginjal dan hati berat
<i>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor</i> sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, & alogliptin	• Efek penurunan glukosa baik • Rute oral • Risiko hipoglikemia (-)	• Dapat mengakibatkan pankreatitis akut

Berdasarkan penjelasan di atas, insulin menjadi terapi yang masuk akal diberikan pada pasien rawat inap dengan kondisi hiperglikemia. ADA (2004) menjelaskan kebutuhan insulin terdiri dari insulin basal, prandial, dan koreksional. Pada pasien yang puasa atau tidak dapat makan (NPO; *nothing by mouth*), kebutuhan insulin terdiri atas basal, nutrisional dan koreksional. Insulin koreksional bergantung pada kondisi dan jenis penyakit yang diderita pasien sehingga perbaikan kondisi dari hari ke hari akan menyebabkan penurunan kebutuhan dosis insulin.⁴ ADA (2015) telah menetapkan sasaran glikemik pada pasien rawat inap. Pada pasien dengan penyakit kritis, terapi berupa insulin IV ditambah diet DM dengan sasaran GD 140-180 mg/dL. Pada pasien dengan pengalaman ekstensif dan dukungan keperawatan yang mumpuni, pasien operasi jantung, dan kendali glikemik stabil tanpa hipoglikemia sasaran diturunkan menjadi 110 - 140 mg/dL. Sementara pada pasien dengan penyakit non-kritis, sasaran pasien serupa dengan pasien rawat jalan. Insulin diberikan via subkutan dengan sasaran GD sebelum

makan <140 mg/dL serta GD acak 180 mg/dL. Sasaran GD <110 mg/dL tidak direkomendasikan karena meningkatkan risiko hipoglikemia.^{2,5}

Berbeda dengan terapi insulin IV pada pasien dengan penyakit kritis yang sudah terbukti efektif, protokol penggunaan insulin subkutan untuk pasien non-kritis dinilai masih kurang.⁶ Secara perspektif fisiologi dan data penelitian, insulin basal bolus terbukti lebih efektif dibandingkan *sliding scale insulin* (SSI) dan insulin *premixed* dalam mengoreksi hiperglikemia pada perawatan pasien non-kritis. Hal ini disebabkan insulin basal-bolus lebih menggambarkan fisiologis insulin endogen seperti pada pasien non-diabetes serta dapat mengatasi peningkatan GD basal dan prandial.⁷ Meskipun demikian, belum banyak penelitian yang membandingkan efektivitas antar regimen.^{8,9}

Dalam penggunaannya, SSI sering diberikan karena bersifat monoterapi sesuai kebutuhan dan mudah diaplikasikan oleh paramedis. Kelebihan dari penggunaan SSI di antaranya lebih mudah, sederhana, dan cepat. Regimen juga tidak terlalu bergantung pada keberadaan klinisi dalam penentuan dosis. Namun terdapat kekurangan potensial dari penggunaan SSI yaitu pemberian dilakukan setelah hiperglikemia muncul sehingga tidak bersifat preventif, melainkan lebih reaktif dan dapat memicu perubahan cepat kadar GD, eksaserbasi hiperglikemia atau hipoglikemia, dan menginduksi ketoasidosis diabetic iatrogenic.¹⁰ Kebanyakan perkumpulan nasional dan konsensus merekomendasikan untuk menghindari penggunaan SSI pada pasien rawat inap dewasa pada setting non kritis.^{2,5,9}

Penelitian prospektif telah dilakukan Umpierrez *et al.* (2007) pada 130 pasien (65 pasien dengan glargine dan glulisine; 65 pasien dengan protokol standar SSI) non-bedah dengan riwayat diabetes yang diketahui >3 bulan, usia 18-80 tahun dan masuk RS dengan GD antara 140-400 mg/dL. Insulin glargine diberikan sekali sehari dan glulisine sebelum makan dengan dosis awal 0,4 unit/kgBB/hari untuk GD 140-200 mg/dL dan 0,5 unit/kgBB/hari

untuk GD 201-400 mg/dL, sedangkan SSI diberikan 4 kali sehari untuk GD >140 mg/dL. Penelitian yang dilakukan selama 10 hari sejak masuk RS ini menunjukkan pada hari pertama, rejimen basal-bolus sudah memberikan efek penurunan terhadap GD pasien. Dibandingkan dengan rejimen basal-bolus, SSI memiliki hasil lebih tinggi secara signifikan pada GDP (165 ± 41 vs. 147 ± 36 mg/dL, $p < 0.01$), rerata GD acak (189 ± 42 vs. 164 ± 35 mg/dL, $p < 0.001$), dan rerata GD selama perawatan (193 ± 54 vs. 166 ± 32 mg/dL, $P < 0.001$), serta kadar GD pada akhir perawatan (187 vs. 140 mg/dL, $P < 0.001$). Secara keseluruhan, GD pasien RI memiliki perbedaan 27 mg/dl ($p < 0.01$) pada dua kelompok dengan rerata perbedaan GD pada rentang 23-58 mg/dL. Pasien yang menerima basal-bolus memiliki kadar GD lebih rendah dan stabil dibanding SSI yang cenderung fluktuatif dan tidak signifikan menurunkan GD. Sasaran GD <140 mg.dL dicapai oleh 66% pasien dengan basal-bolus dan hanya 38% oleh kelompok SSI. Selain itu, dalam perjalanannya, terdapat 9 pasien (14%) dengan SSI memiliki kadar GD >240 mg/dL hingga hari ke-4 terapi meskipun dosis telah ditingkatkan hingga maksimal dan setelah mengganti SSI dengan regimen basal-bolus, GD menurun secara signifikan¹¹.

Penelitian lain dilakukan oleh Bellido *et al.* (2015) secara prospektif pada pasien umum dan bedah di Spanyol dengan membandingkan 33 pasien penerima insulin basal-bolus (glargine satu kali sehari dan glulisine sebelum makan) dan 39 pasien penerima insulin *premixed* (30% insulin reguler dan 70% insulin NPH). Pada pemberian *premixed*, GD lebih tinggi namun tidak signifikan dan sulit untuk dikendali dibandingkan basal bolus (variabilitas $58,76 \pm 14,8$ vs. $51,19 \pm 15,3$ mg/dL; koefisien variasi $32,73 \pm 6,52$ vs. $28,91 \pm 7,77$ mg/dL). Bahkan penelitian ini dihentikan lebih awal karena >50 % pasien dengan insulin premixed mengalami hipoglikemia (GD <70 mg/dL) selama perawatan, yaitu 25 pasien (64.1%) pada insulin premixed, sedangkan 8 pasien (24.2%) dengan pemberian insulin basal-bolus ($p = 0,001$)¹².

Untuk menentukan pemberian insulin, pemeriksaan GD, HbA1c dan penilaian terhadap riwayat DM wajib dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit. Protokol insulin basal-bolus dilakukan pada pasien NPO dan pasien yang dapat makan namun tidak terkontrol dengan pemberian terapi sebelumnya atau intake kalori tidak dapat diperhitungkan secara optimal.^{13,14} Pasien dibagi menjadi dua kategori sebagai pertimbangan memulai pemberian insulin basal-bolus, yaitu transisi dari insulin IV atau pemberian insulin awal di RS. Pada pasien dengan pemberian insulin awal untuk pertama kali, dosis harian total (DHT) dihitung sesuai karakteristik yang dijelaskan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Perhitungan DHT untuk Pasien dengan Terapi Insulin Pertama Kali di Rumah Sakit¹⁴

Estimasi DHT*	Karakteristik Pasien
0.3 Unit/kgBB	<i>Underweight</i> , usia tua, hemodialisis
0.4 Unit/kgBB	<i>Normal weight</i>
0.5 Unit/kgBB	<i>Over weight</i>
≥ 0.6 Unit/kgBB	Obesitas, resistensi insulin, menerima glukokortikoid

*Bagi DHT menjadi 50% basal dan 50% bolus

Insulin bolus selanjutnya disesuaikan dengan makan pasien. Setelah didapatkan perhitungan DHT, dilakukan pemantauan GD dengan memperhitungkan dosis koreksi insulin. Dosis koreksi sangat dipengaruhi oleh penyakit pasien, di mana perbaikan dapat mempengaruhi kadar GD dan kebutuhan insulin sehingga penting untuk melakukan evaluasi GD harian.¹⁵ Pada kasus transisi dari intravena ke subkutan, perhitungan dilakukan dengan cara menghitung kebutuhan insulin selama 24 jam yang dikurangi 20%-30%. Dosis harian total kemudian diberikan dengan proporsi 50% DHT sebagai insulin basal dan 50% DHT sebagai insulin bolus (prandial). Insulin

analog kerja lama diberikan secara subkutan dengan dosis tunggal 2 jam sebelum makan pertama serta sebelum pemberhentian insulin IV dan glukosa.^{6,16}

Pemantauan dilakukan dengan pemeriksaan kapiler karena dinilai lebih mudah dan disesuaikan dengan ambilan nutrisi serta rejimen obat diabetes. Pasien yang mendapat nutrisi per oral diperiksa sedekat mungkin dengan waktu makan (maksimal 1 jam sebelum makan) sebanyak 4 kali yaitu sebelum makan pagi, sebelum makan siang, sebelum makan malam, dan malam hari (*bedtime*). Sementara untuk pasien NPO atau mendapat nutrisi enteral kontinyu, pemeriksaan dilakukan setiap 4-6 jam.²

Terapi Hiperglikemia pada Pasien Rawat Inap dengan Diabetes dan Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

Penyakit ginjal kronik menjadi salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien diabetes. Pada pasien PGK, fungsi eksresi renal yang terganggu menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia. Penelitian menunjukkan peningkatan kreatinin serum sebesar 50% dari *baseline*, meningkatkan risiko hipoglikemia setelah pulang sebesar 27%. Penyakit ginjal mengakibatkan kondisi uremia, peningkatan mediator inflamasi, dan asidosis metabolik yang selanjutnya meningkatkan resistensi terhadap insulin. Hal ini menyebabkan setelah menjalani hemodialisis, GD akan cenderung menurun. Pada PGK juga dapat terjadi penurunan sekresi insulin, reabsorpsi glukosa, dan glukoneogenesis ginjal, serta peningkatan waktu paruh insulin. Semua mekanisme tersebut mengganggu homeostasis glukosa dalam darah, mempersulit kendali glikemik pasien dan meningkatkan risiko baik hipoglikemia maupun hiperglikemia.¹⁷

Terdapat beberapa variasi sasaran GD pada pasien PGK. ADA (2018) merekomendasikan sasaran HbA1c <8,0% (dengan estimasi GD 183 mg/dL), sementara KDOQI 2012 merekomendasikan batas 7,0% untuk

kebanyakan pasien dan >7% untuk pasien dengan komorbid atau harapan hidup terbatas dan hipoglikemia. Konsensus India merekomendasikan angka HbA1c <7% untuk pasien dengan GFR >60 mL/menit/1.73 m² dan HbA1c 7-8.5% untuk pasien dengan GFR <60 mL/min/1.73 m². Meskipun demikian, HbA1c tidak bisa menjadi satu-satunya sasaran pada pasien PGK karena pasien PGK sering dibarengi dengan anemia, uremia dan pemendekan umur eritrosit sehingga hasil HbA1c menjadi tidak representative.^{18,19}

Dalam aktualisasinya, semua jenis insulin dapat digunakan pada pasien PGK. Jenis, dosis, dan pemberian insulin harus disesuaikan dengan pasien untuk mencapai kendali glikemik dengan tetap memperhatikan risiko hipoglikemia (Tabel 3). Hal ini disebabkan karena metabolisme insulin secara normal dimetabolisme 50-60% di hati dan 40-50% di ginjal. Sedangkan pada pasien DM yang diobati dengan insulin, insulin eksogen yang disuntikkan tidak dimetabolisme oleh hati sehingga terjadi peningkatan beban ginjal dalam klirensnya. Dalam hal ini, insulin prandial analog dilaporkan memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah dan kendali glukosa post prandial yang lebih baik dibandingkan *human insulin*¹⁷.

Tabel 3. Penyesuaian Dosis Insulin dengan Kondisi Renal Pasien¹⁷.

Skenario	Penyesuaian
PGK stabil stage 1 and 2 (GFR 60-89), tanpa hipoglikemia	Sesuai perhitungan DHT
PGK stage 3 (GFR 30-59)	Turunkan DHT 30 %
PGK stage 4 (GFR 15-29)	Turunkan DHT 50 %
PGK Stage 5 atau ESRD (<15)	Turunkan DHT 60 %

ESRD, *end stage renal disease*; PGK, penyakit ginjal kronis

Daftar Rujukan :

1. Gosmanov AR. A practical and evidence-based approach to management of inpatient diabetes in non-critically ill patients and special clinical populations. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;5:1-6. doi:10.1016/j.jcte.2016.05.002
2. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. doi:10.1210/jc.2011-2098
3. Mendez CE, Umpierrez GE. Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Spectr*. 2014;27(3):180-188. doi:10.2337/diaspect.27.3.180
4. Magee MF, Clement S. Subcutaneous insulin therapy in the hospital setting: issues, concerns, and implementation. *Endocr Pract*. 2004;10(April):81-88. doi:10.4158/EP.10.S2.81
5. Association ADi. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S193 LP-S202. doi:10.2337/dc20-S015
6. Juneja R, Foster SA, Whiteman D, Fahrback JL. The nuts and bolts of subcutaneous insulin therapy in non-critical care hospital settings. *Postgrad Med*. 2010;122(1):153-162. doi:10.3810/pgm.2010.01.2109
7. Bode, Bruce W.; Furnary, Anthony P.; Braithwaite, Susan S.; Elder, Demian; Testers, Field; Hasan, Syed; Morton K. Inpatient Insulin Therapy: Benefits and Strategies for Achieving Glycemic Control. Medscape. Published 2019. Accessed March 11, 2021. <https://www.medscape.org/viewarticle/544930>
8. DeSantis AJ, Schmeltz LR, Schmidt K, et al. Inpatient management of hyperglycemia: The northwestern experience. *Endocr Pract*. 2006;12(5):491-505. doi:10.4158/EP.12.5.491
9. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-1131. doi:10.2337/dc09-9029
10. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120(7):563-567.

doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.070

11. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-2186. doi:10.2337/dc07-0295
12. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211-2216. doi:10.2337/dc15-0160
13. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1903-1911. doi:10.1056/NEJMc060094
14. Gangopadhyay KK, Bantwal G, Talwalkar PG, Muruganathan A, Das AK. Consensus evidence-based guidelines for in-patient management of hyperglycaemia in non-critical care setting as per Indian clinical practice. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(7 Suppl):6-15.
15. Pichardo-Lowden AR. Management of hyperglycemia in hospitalized patients: Noncritical care setting. *Front Diabetes*. 2015;24:31-46. doi:10.1159/000363468
16. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: Effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1445-1450. doi:10.2337/dc10-2023
17. Garla V, Yanes-Cardozo L, Lien LF. Current therapeutic approaches in the management of hyperglycemia in chronic renal disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):5-19. doi:10.1007/s11154-017-9416-1
18. Rajput R, Sinha B, Majumdar S, Shunmugavelu M, Bajaj S. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:10-20. doi:10.1016/j.diabres.2017.02.032
19. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-2883. doi:10.2337/dc14-1296

Management of Steroid Induced Hyperglycemia in Diabetic Patients

MANAJEMEN HIPERGLIKEMIA YANG DIINDUKSI STEROID PADA PASIEN DIABETES

DR. Dr. Sony Wibisono Mudjanarko, SpPD, K-EMD

Perawatan pasien di rumah sakit (RS) melibatkan berbagai macam transisi permasalahan yang terjadi dalam satu waktu, misalnya tambahan terapi steroid yang dapat mempersulit kendali glikemik pada pasien dengan diabetes, mempengaruhi fasilitas rehabilitasi dan perawatan yang membutuhkan *skill* serta terapi dan kondisi saat pasien dipulangkan. Penggunaan glukokortikoid menyebabkan peningkatan produksi glukosa lewat glukoneogenesis dan penurunan sensitivitas insulin, lipolisis lewat penurunan sensitivitas insulin dan adiponektin serta peningkatan resistin dan leptin, peningkatan proteolisis dan penurunan ambilan glukosa di sel yang menyebabkan penurunan massa otot jangka panjang. Selain itu glukokortikoid juga memicu gangguan efek inkretin pada usus dan menurunkan *recruitment* kapiler. Pada pankreas, glukagon berlebih dan defisiensi insulin akan menyebabkan stimulus pro-apoptosis dan menginduksi kegagalan sel beta progresif.¹

Hiperglikemia yang diinduksi steroid terjadi pada 40 % hingga 56% pasien rawat inap (RI) yang baru diketahui memiliki diabetes atau pasien diabetes yang mengalami perburukan akibat inisiasi steroid.² Hal ini tentunya memberikan dampak buruk bagi luaran pasien. Penelitian retrospektif Umpierrez *et al.* (2002) pada 1886 pasien (1668 [62%], GD normal; 495 [26%], hiperglikemia dengan riwayat DM; 223 [12%], *newly hyperglycemia*) menyebutkan angka mortalitas mencapai 16% pada pasien dengan *newly hyperglycemia* serta 3% pada pasien yang sebelumnya diketahui memiliki diabetes dan hiperglikemia ($0<0,01$)³. Penelitian dengan metode

nested case control oleh Gulliford *et al.* (2006) di UK pada 2647 pasien berusia ≤ 100 tahun ($62,4 \pm 13,1$ tahun) dengan diagnosis DM dan 5294 kelompok kontrol yang telah *dimatching* mengatakan steroid memicu diabetes yang disebut *new onset diabetes mellitus* (NODM) dengan *odds ratio* terapi steroid oral dengan dosis kumulatif setara dengan $\geq 2,5$ gram hidrokortison adalah 1,25; ≥ 3 peresepan glukokortikoid oral sebesar 1,36; dan usia tua sebesar 2,31 ($p=0,005$).⁴

Steroid terdiri memiliki beragam jenis dengan tingkat potensi dan durasi yang berbeda di mana potensinya berkaitan dengan aksi anti-inflamasi dan tidak sama dengan efek hiperglikemia.⁵ Belum banyak penelitian yang menggambarkan seberapa besar efek hiperglikemia antar jenis steroid, namun lama dari efek steroid menyebabkan hiperglikemia dapat diperkirakan berdasarkan masa kerjanya. Perbandingan efek hiperglikemia pada prednisone, metilprednisolone, dan deksametasone dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Farmakodinamik pada Prednisone, Metilprednisolone, dan Deksametasone⁵

	Prednisone dan Metil Prednisolone	Deksametasone
Konsentrasi plasma puncak	1 jam	1 jam
Batas waktu paruh	2,5 jam	4 jam
Efek hiperglikemia		
Onset	4 jam	4 jam
Puncak	8 jam	Tidak diketahui
Resolusi	12-16 jam	24-36 jam

Penelitian retrospektif yang dilakukan Donihi *et al.* (2006) dengan melibatkan 50 pasien penerima steroid dosis tinggi (prednisone ≥ 40 mg/hari) selama minimal 2 hari menunjukkan kejadian hiperglikemia berulang pada

26 pasien (52%) dan ≤ 1 episode pada 24 pasien (48%). Pasien dengan kejadian hiperglikemia berulang memiliki penyakit komorbid yang dinilai menggunakan indeks Charlson ($p=0,026$), menerima kortikosteroid lebih lama (7,3 vs. 4,8 hari; $p=0,017$), dan sudah mendapat terapi kortikosteroid sejak sebelum perawatan (50% vs. 30%; $p=0,006$). Penelitian ini juga memberikan pernyataan bahwa penilaian GD lebih tinggi didapatkan pada siang dan malam hari.⁶

Untuk mengetahui efek sirkadian prednisolone terhadap konsentrasi GD dalam optimalisasi manajemen hiperglikemia yang diinduksi steroid, Burt *et al.* (2011) melakukan penelitian *cross sectional* pada 60 penderita penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang dirawat di RS (kelompok 1, 13 pasien, tanpa riwayat DM, tidak memiliki indikasi dan tidak mendapat terapi steroid; kelompok 2, 40 pasien, tanpa riwayat DM dengan serangan PPOK dan mendapat terapi prednisolone 30 ± 6 mg/dL; kelompok 3, 7 pasien, dengan status DM dan mendapat terapi prednisolone 26 ± 9 mg/dL) secara konsekutif. Gula darah dinilai dengan *continues glucose monitoring system* (CGMS) dan direkam setiap 5 menit hingga 72 jam dengan metode berbasis glukosa oksidase. Gula darah stik di ujung jari dilakukan setiap sebelum makan (pukul 07.00, 12.00, 17.00) dan pukul 21.00 untuk mengkalibrasi CGMS. Dibandingkan dengan kelompok 1 (1 dari 13 [18%] pasien; GD rerata 171 ± 38 mg/dL), kelompok 2 (21 dari 40 [53%] pasien; GD rerata 204 ± 50 mg/dL; $p=0,02$) dan 3 (7 dari 7 [100%] pasien; GD rerata 301 ± 63 mg/dL; $p=0,003$) memiliki konsentrasi GD puncak ≥ 200 mg/dL lebih tinggi secara signifikan.⁷

Penilaian dengan CGMS menunjukkan pada pukul 17.30-19.30, GD kelompok 3 (216 ± 50 mg/dL; 76%) dan 2 (148 ± 31 mg/dL; 20%) lebih besar secara signifikan dibandingkan kelompok 1 (123 ± 18 mg/dL; $p < 0,0001$), sedangkan pada pukul 07.30-09.30 dan 12.30–14.30 lebih besar namun tidak signifikan ($p > 0,05$). Gula darah lebih tinggi 20% setelah makan siang dan makan malam karena glukosa mulai bergerak rerata 3 jam setelah administrasi prednisolone, sedangkan GD relatif lebih rendah pada pagi hari. Gula darah puncak pada kelompok 2 berada pada pukul 17.00 WIB dan kelompok 3 pukul 21.00.⁷ Hal ini didukung oleh penelitian lanjutan Burt *et al.* tahun 2015 yang menyebutkan dibandingkan dengan kelompok tanpa steroid, pasien dengan terapi steroid oral dosis tinggi memiliki GD puncak lebih tinggi signifikan pada pukul 17.00 ($14,6 \pm 0,6$ vs. $10,3 \pm 0,3$ mmol/L; $p < 0,001$) dan pukul 21.00 ($14,5 \pm 0,6$ vs. $10,5 \pm 0,3$ mmol/L, $p < 0,001$) dengan tidak adanya signifikansi pada pukul 07.00 dan 12.00.⁸ Penelitian Burt *et al.* (2011) juga menyebutkan prednisolone yang diberikan pagi hari memiliki GD puncak 8 jam post administrasi (sesuai dengan inhibisi proliferasi limfosit) dan 5 jam pada prednisolone yang diminum lebih siang menyebabkan GD puncak berada di waktu yang sama.⁷

Penelitian retrospektif Gosmanov *et al.* (2013) pada 40 pasien dengan keganasan hematologi yang menerima deksametasone IV (8-12 mg/hari) atau oral (40 mg/hari) selama 3 hari membandingkan respon terhadap rejimen insulin yang berbeda antara basal bolus insulin (BBI; 12 pasien) menggunakan rejimen Detemir-Aspart dan *sliding scale insulin* reguler (SSI; 28 pasien) sesuai protokol standar RS menggunakan Novolin R. Meski rerata GD pasien saat awal masuk RS lebih tinggi pada kelompok BBI ($189,2 \pm 51,5$ vs. $136,3 \pm 23,8$ mg/dL; $p = 0,002$), pada hari terakhir terapi deksametasone rerata GD pasien lebih tinggi secara signifikan pada kelompok SSI ($298,3 \pm 71,4$ vs $176,8 \pm 35,0$ mg/dL; $p < 0,001$). Insulin basal bolus terbukti efektif mengontrol hiperglikemia pada pasien RI yang mendapat terapi steroid dengan GD rerata dari hari ke-1 hingga ke-3 pada kelompok SSI

adalah 301 ± 57 mg/dL dan kelompok BBI 219 ± 51 mg/dL. Kelompok BBI memberikan penurunan GD rerata 52 ± 82 mg/dL, sementara SSI justru memberikan peningkatan sebesar 128 ± 77 mg/dL ($p < 0,001$). Penelitian ini juga menyebutkan regimen basal bolus memberikan efek kendali glikemik lebih baik dan frekuensi komplikasi yang lebih rendah dibandingkan SSI. Dalam penelitian ini juga disebutkan sebanyak 3 pasien dalam kelompok SSI ditransfer ke ICU karena mengalami KAD atau SHH sebagai komplikasi dari pemberian steroid.⁹

Meski pada beberapa penelitian, insulin kerja intermediet (glargine) sama efektifnya dengan insulin basal dalam kendali GD pasien, kejadian efek samping berupa hipoglikemia didapatkan lebih banyak pada pasien yang mendapatkan terapi *neutral protamine Hagedorn* (NPH) dibanding glargine dengan perbedaan sebesar 29%.^{10,11} Dalam penelitian kohort retrospektif yang ditulis oleh Dhital *et al.* pada tahun 2012 dengan melibatkan 120 pasien (60 penerima NPH; 60 penerima Glargine), disebutkan kebutuhan insulin lebih rendah secara signifikan pada NPH dibandingkan glargine (0.27 ± 0.2 vs. 0.34 ± 0.2 unit/kgBB [$p = 0,04$] untuk insulin basal dan 0.26 ± 0.2 unit/kgBB vs. 0.36 ± 0.2 unit/kgBB [$p = 0,03$] untuk insulin bolus), sementara tidak terdapat signifikansi antara luaran NPH dan glargine dalam hal GDP rerata (134 ± 49 vs. 139 ± 54 mg/dL; $p = 0,63$), GD harian rerata (167 ± 46 vs. 165 ± 52 mg/dL; $p = 0,79$), dan episode hipoglikemik harian ($0,12 \pm 0,3$ vs. $0,10 \pm 0,3$; $p = 0,77$).¹⁰

Hal ini didukung oleh penelitian *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan oleh Riddle *et al.* pada tahun 2003 dengan melibatkan 756 pasien *overweight* (367, glargine; 389, NPH) dengan kendali glikemik rendah ($HbA1c > 7,5\%$), dalam satu atau dua terapi OHO dan menerima insulin *bedtime* glargine atau NPH yang dititrasi dengan dosis awal 10 unit dan sasaran GDP ≤ 100 mg/dL. Penelitian ini menyatakan bahwa tidak terdapat signifikansi antara pemberian insulin glargine dan NPH dalam GDP

(117 vs. 120 mg/dL) dan HbA1c (6,96 vs. 6,97%) pada akhir terapi. Namun terdapat perbedaan berupa kejadian hipoglikemia ($GD \leq 72$ mg/dL) lebih rendah pada glargine (26,7 vs. 33,2 %; $p < 0,05$). Dalam penelitian ini disebutkan injeksi insulin pada malam hari menimbulkan hipoglikemia lebih rendah 44% pada pasien yang diberi glargine dibandingkan NPH ($p < 0,001$).¹¹

Tatalaksana Pasien Diabetes yang diinduksi Steroid

Berdasarkan penjelasan di atas, berikut beberapa hal penting yang menjadi kunci dalam optimalisasi terapi diabetes yang diinduksi steroid:⁵

1. Efek primer terdapat pada kadar GD post prandial
2. GD cenderung normal pada tengah malam hingga pagi hari
3. GD harus diperiksa 2 jam sebelum makan
4. Terapi oral biasanya tidak efektif dan tidak fleksibel
5. Insulin adalah pilihan terbaik untuk pasien NODM
6. Kebutuhan utama dalam terapi adalah fokus pada insulin prandial. Beberapa jenis insulin, onset, puncak dan durasinya dijelaskan dalam Tabel 2.
7. Insulin prandial harus dititrasi berdasarkan GD2PP (atau makan selanjutnya)
8. Insulin basal diberikan pada pagi hari dan dititrasi berdasarkan kadar GD pagi hari
9. Sasaran kadar GD sebelum makan adalah < 100 mg/dL dan GD2PP 140-180 mg/dL dengan tetap memperhatikan klinis pasien (kritis/non-kritis)
10. Diabetes karena steroid yang sulit dikendali harus dikonsultasikan kepada ahli endokrinologi, edukator diabetes tersertifikasi, dan nutrisionis.

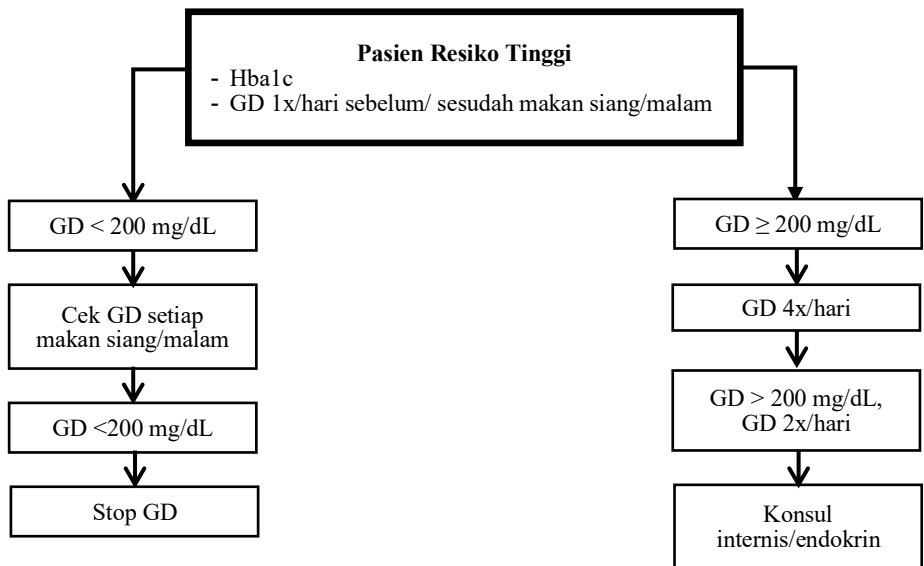
Tabel 2. Beberapa Jenis Insulin, Onset, Puncak, dan Durasi Kerjanya⁵

Insulin Manusia dan Analog	Onset	Puncak	Durasi
Insulin basal			
NPH*	1-3 jam	4-10 jam	10-18 jam
Glargine	2-4 jam	4-12 jam	18-24 jam
Detemir	2-4 jam	4-12 jam	18-24 jam
Insulin manusia kerja cepat			
Reguler	30-60 menit	2-4 jam	4-8 jam
Insulin analog kerja cepat			
Lispro	10-15 menit	1-2 jam	3-6 jam
Aspart	10-15 menit	1-2 jam	3-6 jam
Glulisine	10-15 menit	1-2 jam	3-6 jam

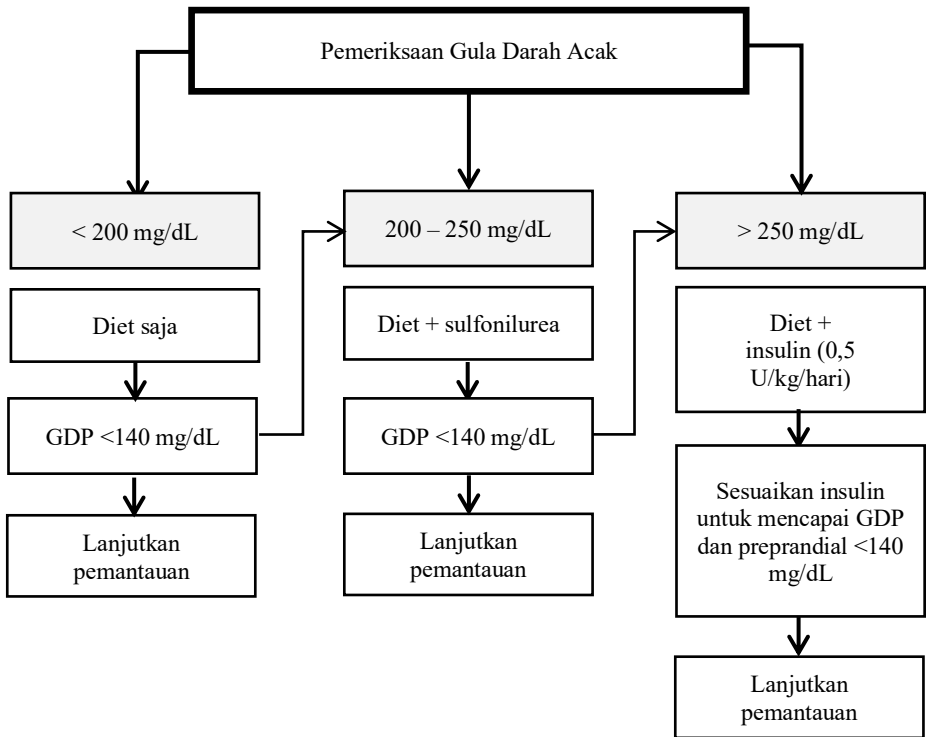
*NPH, *neutral protamine Hagedorn*

Dalam pelaksanaannya, penggunaan OHO jenis secretagogues dapat digunakan pada kasus hiperglikemia ringan, penggunaan steroid jangka pendek, pada pasien rawat jalan, atau pasien yang menolak pemberian anti hiperglikemia dengan injeksi, atau peralihan terapi hingga edukasi diabetes telah selesai.⁵ Pada beberapa orang, penggunaan steroid memiliki risiko hiperglikemia lebih besar, yaitu orang yang sudah didiagnosis DM1 atau DM2, orang dengan risiko tinggi diabetes (obesitas, riwayat keluarga menderita DM, riwayat diabetes gestasional, PCOS, etnis tertentu, prediabetes (GDP terganggu toleransi glukosa terganggu, HbA1c 6-6.4%), atau pada pasien dengan riwayat hiperglikemia dengan terapi steroid.¹²

Pasien yang belum pernah didiagnosis diabetes sebelumnya dan mendapat terapi steroid harus dilakukan penilaian glukosa darah minimal satu kali per hari (Gambar 1), diutamakan sebelum makan siang atau malam makan malam, atau sebagai alternatif 1 – 2 jam setelah makan siang atau malam. Jika kadar GD awal <200 mg/dL, ulangi pemeriksaan. Jika pemeriksaan GD kapiler selanjutnya ≥ 200 mg/dL, frekuensi pemeriksaan harus ditingkatkan menjadi 4 kali sehari yaitu sebelum makan dan sebelum tidur. Jika GD kapiler ditemukan tetap >200 mg/dL pada dua pemeriksaan selama 24 jam,¹² maka pasien diterapi sesuai dengan algoritma terapi hiperglikemia pada pasien yang mendapat terapi steroid (Gambar 2).



Gambar 1. Algoritma Kendali Glukosa Darah pada Pasien DM yang Diinduksi Steroid¹³



Gambar 2. Algoritma Terapi Glukosa Darah pada Pasien DM yang Diinduksi Steroid¹⁴

Pada pasien tanpa riwayat diabetes, hiperglikemia yang tidak mencapai sasaran dengan pemberian dosis maksimal, dosis gliclazide ditambahkan pada malam hari atau insulin NPH/Glargine pada pagi hari. Insulin NPH/glargine 10 unit/hari pada pagi hari dititrasi setiap 24 jam 10-20% sampai mencapai sasaran GD. Untuk mempermudah perhitungan, JBDSI (2014) membuat estimasi kebutuhan insulin basal untuk pasien

hiperglikemia yang diinduksi steroid berdasarkan jumlah terapi prednisone per hari, yang dijelaskan dalam Tabel 3.¹⁴

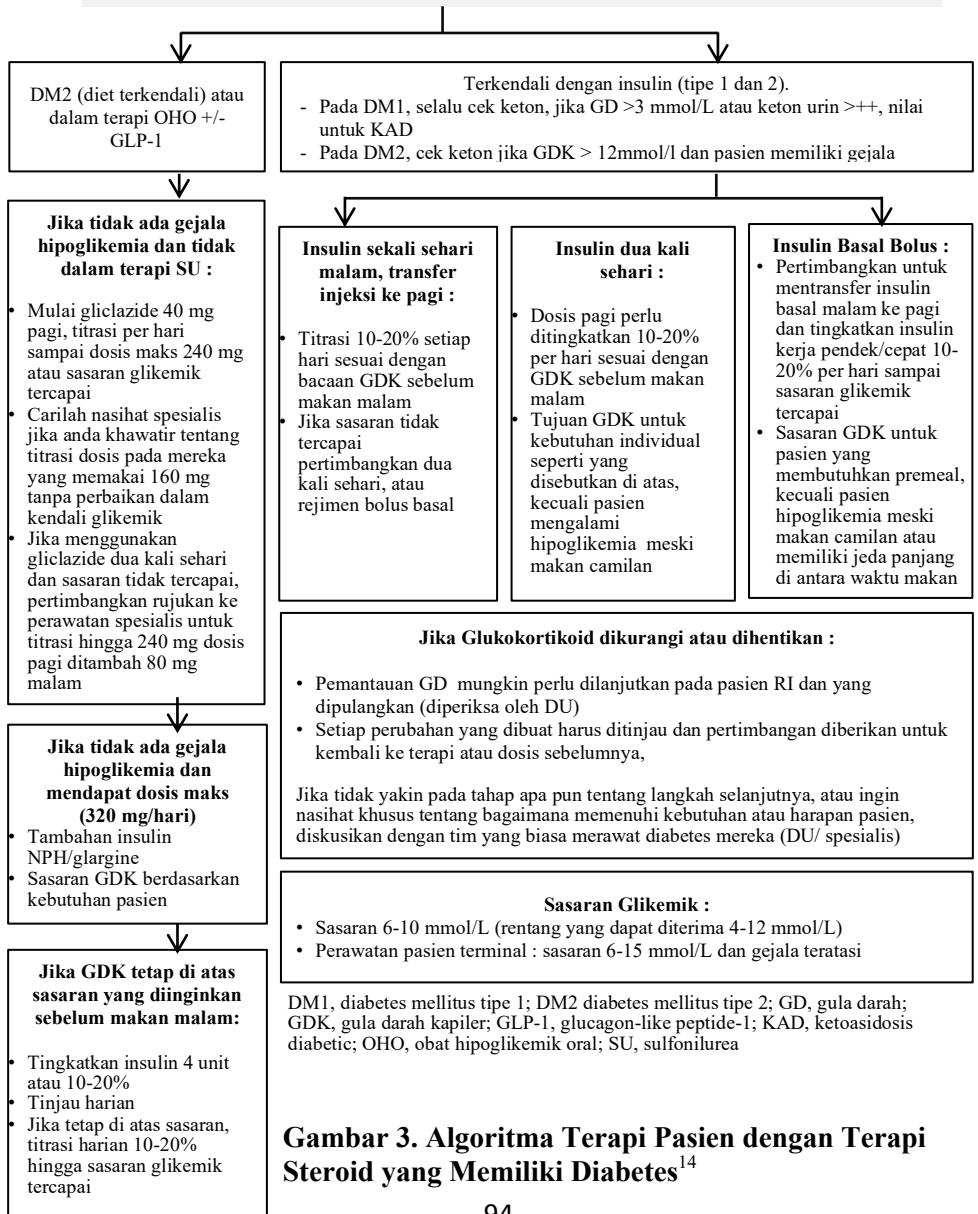
Tabel 3. Estimasi Dosis Insulin Basal (NPH/Glargine) Berdasarkan Terapi Prednisone per Hari pada Pasien dengan Hiperglikemia yang Diinduksi Steroid¹⁴

Dosis Prednisone (mg/hari)	Dosis Insulin (Unit/kgBB/hari)
40	0.4
30	0.3
20	0.2
10	0.1

Pasien yang ingin dipulangkan harus tetap dilakukan pemantauan GD. Jika terapi steroid telah selesai di rumah sakit dan masalah hiperglikemia tertangani, pemantauan GD dapat dihentikan. Namun jika terapi glukokortikoid masih berlanjut saat boleh pulang dan hiperglikemia menetap maka pemantauan tetap dilakukan hingga GD kembali normal atau tes definitif diabetes (GDP, GD2PP, HbA1c) dilakukan. Jika glukokortikoid dikurangi atau dihentikan, lanjutkan pemeriksaan GD jika GD >200 mg/dL dalam 24 jam dan pertimbangkan kembali terapi pada pasien tersebut. Sasaran glikemik pada akhir perawatan adalah 100-180 mg/dL (dapat diterima rentang 70-200 mg/dL) dan pada mereka angka harapan hidupnya rendah yaitu 100-250 mg/dL disertai perbaikan gejala. Sedangkan jika pasien diketahui memiliki diabetes, sasaran glikemik adalah 100-180 mg/dL dengan pengecekan GD sebanyak 4 kali per hari. Pasien DM tipe 1 juga diperiksa keton harian jika GD >200 mg/dL.¹⁴ Algoritma terapi pasien dengan terapi steroid yang memiliki diabetes dijelaskan lebih lanjut pada gambar 3.

Diketahui diabetes, penilaian ulang GD dan terapi:

- Sasaran GD 6-10 mmol/L (lihat sasaran glikemik pada kotak di bawah)
- Cek GDK 4 kali sehari dan gunakan flowchart untuk menentukan obat diabetes yang digunakan
- Pada DM1, keton dicek harian jika GDK >12 mmol/L



Gambar 3. Algoritma Terapi Pasien dengan Terapi Steroid yang Memiliki Diabetes¹⁴

Rejimen Basal Bolus Pada Pasien Hiperglikemia Yang Diinduksi Steroid

Shacham *et al.* (2018) melakukan penelitian kohort retrospektif pada 150 pasien (61 pasien dengan terapi steroid; 89 pasien tanpa terapi steroid) yang dirawat dengan diabetes dan peningkatan penanda inflamasi ($\text{CRP} \geq 20$) untuk menilai efektivitas protokol insulin basal-bolus pada pasien yang dirawat dengan diabetes dan mendapat terapi steroid (prednisone ≥ 10 mg/hari). Protokol membagi pasien menjadi dua, yaitu: (1) pasien yang sudah menerima insulin selama perawatan di RS dengan GD tetap tinggi yaitu >200 mg/dL pada dua kali pemeriksaan, maka dosis koreksi harus ditambahkan (GD 200-250 mg/dL, 2 unit; 250-300 mg/dL, 3 unit; 300-350 mg/dL, 4 unit; >350 mg/dL, konsultasikan kepada ahli endokrin) dan (2) pasien yang belum pernah mendapatkan terapi insulin sebelumnya selama perawatan, insulin diberikan dengan dosis 0,5 unit/kgBB/hari untuk GD 200-400 mg/dL dan 0,7 unit/kgBB/hari untuk GD >400 mg/dL. Dari dosis harian total (DHT) tersebut, dosis dibagi menjadi insulin basal kerja panjang sebanyak 50% dan insulin kerja pendek 50%. Setelah 24 jam diterapi, GD sebelum makan diperiksa. Jika kadar GD sebelum makan menunjukkan 100-200 mg/dL, terapi dilanjutkan. Jika GD sebelum makan >200 mg/dL, dosis insulin kerja panjang ditingkatkan sebesar 20%. Jika GD pada saat sebelum makan >200 mg/dL, dosis preprandial dihitung dengan faktor koreksi. Sedangkan jika didapatkan hipoglikemia (GD <70 mg/dL) sebelum makan, dosis insulin kerja panjang diturunkan sebesar 20%; jika saat pra-prandial, dosis pra-prandial dikurangi sesuai dosis koreksi. Pada penelitian ini ditemukan protokol tersebut tidak memberikan sasaran glikemik yang adekuat dengan 64% pasien yang diterapi steroid dan 39% pasien yang tidak diterapi steroid ($p=0,003$) sehingga peneliti merekomendasikan protokol insulin baru dengan memperbesar dosis insulin prandial dan mempekecil dosis insulin basal.¹⁵

Shacham *et al.* (2018) merekomendasikan pasien dengan terapi prednisone >20 mg/hari atau glukokortikoid dosis ekuivalennya selama RI, terbagi menjadi dua berdasarkan dosis antihiperglikemik sebelumnya, yaitu: (1) Pasien yang sebelum dirawat menggunakan terapi oral atau insulin <0.7 U/kgBB/hari memulai dosis insulin dengan 0.7 U/kgBB/hari, terdiri dari insulin prandial 0.5 U/kgBB (makan pagi 0,1 U/kg; siang 0.2 U/kg; malam 0.2 U/kg) dan insulin basal 0.2U/kgBB. Sedangkan pasien dengan terapi insulin >0.7 U/kgBB/hari dengan atau tanpa terapi oral sebelumnya, diberikan insulin hingga 1,0-1,2 U/kgBB/hari dengan insulin basal diberikan seperti dosis sebelum RI. Jika di rumah diberikan insulin prandial, berikan insulin prandial sebesar 20% sebelum makan pagi, 40 % sebelum makan siang, dan 40% sebelum makan malam. Sedangkan pasien yang belum pernah diterapi dengan insulin prandial diberikan dosis insulin 0.1 U/kg sebelum makan pagi, 0.2 U/kg sebelum makan siang dan 0,2 U/kg sebelum makan malam. Jika sebelumnya pasien sudah mendapatkan NPH dan ingin mengganti ke glargine, penggunaan NPH dua kali sehari dikonversi ke dosis glargine satu kali sehari, dengan mengurangi dosis harian 20-30% selama minggu pertama.¹⁵

Fokus pada insulin prandial ini didukung oleh penelitian kohort retrospektif yang dilakukan Brady *et al.* (2014) pada 23 pasien leukimia dengan hiperglikemia (GD >250 mg/dL pada dua kali pemeriksaan) yang menerima steroid dosis tinggi dengan protokol cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (hiper-CVAD). Pada pasien yang menerima steroid dosis tinggi (deksametason ≥ 40 mg/hari; atau metilprednisolone ≥ 250 mg/hari; atau prednisone ≥ 300 mg/hari), insulin diberikan dengan DHT 1-1.2 U/kgBB/hari, terbagi menjadi 25% insulin basal dan 75% insulin prandial. Setelah inisiasi dosis rejimen insulin diberikan, GD dievaluasi per hari dengan pengecekan setiap kali makan dan saat *bedtime* untuk menentukan dosis insulin koreksional dan perlakuan khusus (penambahan dosis steroid atau makanan kaya karbohidrat). Jika

$\geq 50\%$ nilai GD ≥ 200 mg/dL, dosis ditingkatkan 20%; ≥ 300 mg/dL, dosis ditingkatkan 30%; dan ≥ 400 mg/dL, dosis ditingkatkan 50%. Penelitian ini menyatakan bahwa persentase pasien dengan hiperglikemia menurun secara signifikan antara siklus 1 dan siklus 5 terapi (81,1% vs. 59,2%; $p < 0,001$) dengan GD rerata 264,5 mg/dL pada siklus 1 dan 202,6 mg/dL pada siklus 5 ($p < 0,001$).¹⁶

Daftar Rujukan :

1. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:203-220. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.006
2. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: A clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96-102. doi:10.1002/dmrr.2486
3. 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;87(3):978-982. doi:10.1210/jcem.87.3.8341
4. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2728-2729. doi:10.2337/dc06-1499
5. Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol.* 2006;4(9):479-483.
6. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2006;12(4):358-362. doi:10.4158/EP.12.4.358
7. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1789-1796. doi:10.1210/jc.2010-2729
8. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J.* 2015;45(3):261-266. doi:10.1111/imj.12680
9. Gosmanov AR, Goorha S, Stelts S, Peng L, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in diabetic patients with hematologic

malignancies during dexamethasone therapy. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2013;19(2):231-235. doi:10.4158/EP12256.OR

10. Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, Davis DB. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorn insulin with glargine as basal therapy in prednisone-associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2012;18(5):712-719. doi:10.4158/EP11371.OR
11. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080 LP - 3086. doi:10.2337/diacare.26.11.3080
12. Roberts A, James J, Dhatriya K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018;35(8):1011-1017. doi:10.1111/dme.13675
13. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinol Indones*. Published online 2019:1-117. <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2020/07/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF-1.pdf>
14. JBDS-IP. Management of Hyperglycemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. Published 2014. Accessed March 9, 2021. www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm
15. Chertok Shacham E, Kfir H, Schwartz N, Ishay A. Glycemic control with a basal-bolus insulin protocol in hospitalized diabetic patients treated with glucocorticoids: A retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):1-8. doi:10.1186/s12902-018-0300-0
16. Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12):874-879. doi:10.1089/dia.2014.0115